

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 10 月 6 日 (06.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/092893 A1

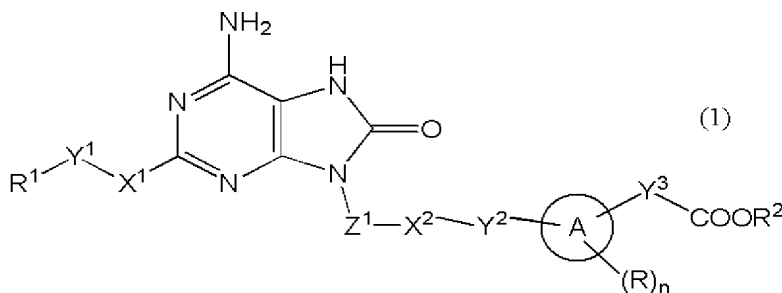
- (51) 国際特許分類⁷: C07D 473/18, A61K 31/522, 31/5377, A61P 31/12, 35/00, 37/02, 37/08
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005401
- (22) 国際出願日: 2005 年 3 月 24 日 (24.03.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-093672 2004 年 3 月 26 日 (26.03.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418510 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号 Osaka (JP). アストラゼネカ・アクチエボラーグ (ASTRAZENECA AKTIEBOLAG) [SE/SE]; SE-151 85 セーデルティエ Soedertaele (SE).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 栗本 歩 (KURI-MOTO, Ayumu) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 橋本 和樹 (HASHIMOTO, Kazuki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 磯部 義明 (ISOBE, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此

花区春日日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). ブラフ スティーブン (BROUGH, Stephen) [GB/GB]; LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB). ミリチップイアン (MILLICHIP, Ian) [GB/GB]; LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB). 和田 博喜 (WADA, Hiroki) [JP/GB]; LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB). ボナート ロジャー (BON-NERT, Roger) [GB/GB]; LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB). マキナリー トマス (MCINALLY, Thomas) [GB/GB]; LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB).

[続葉有]

(54) Title: 9-SUBSTITUTED 8-OXOADENINE COMPOUND

(54) 発明の名称: 9 置換-8-オキソアデニン化合物



(57) Abstract: An 8-oxoadenine compound represented by the formula (1): [wherein ring A represents a 6- to 10-membered aromatic carbocycle, etc.; R represents halogeno, alkyl, etc.; n is an integer of 0 to 2; Z¹ represents alkylene; X² represents oxygen, sulfur, SO₂, NR⁵, CO, CONR⁵, NR⁵CO, etc.; Y¹, Y², and Y³ each independently represents a single bond or alkylene; X¹ represents oxygen, sulfur, NR⁴ (wherein R⁴ represents hydrogen or alkyl), or a single bond; R² represents

(un)substituted alkyl, etc.; and R¹ represents hydrogen, hydroxy, alkoxy, alkoxy carbonyl, haloalkyl, etc.] or a pharmaceutically acceptable salt thereof. They have immunoregulatory activity such as interferon-inducing activity and are useful as an antiviral agent, antiallergic, etc.

(57) 要約: 本発明は、インターフェロン誘導活性等の免疫調節作用を有し、抗ウイルス剤、抗アレルギー剤等として有用な、式(1): [式中、環Aは、6～10員の芳香族炭素環等を表し、Rはハロゲン原子、アルキル基等を表し、nは、0～2の整数を表し、Z¹はアルキレンを表し、X²は酸素原子、硫黄原子、SO₂、NR⁵、CO、CONR⁵、NR⁵CO等を表し、Y¹、Y²及びY³は独立して単結合又はアルキレンを表し、X¹は酸素原子、硫黄原子、NR⁴ (R⁴は水素原子又はアルキル基を表す。)又は単結合を表し、R²は、置換もしくは無置換のアルキル基等を表し、R¹は、水素原子、水酸基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基又はハロアルキル基等を表す。] で表される8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩を提供する。

WO 2005/092893 A1



(74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 I M P ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

9置換-8-オキソアデニン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、ウイルス性疾患、又はアレルギー性疾患等の治療剤・予防剤として有用な、新規アデニン化合物に関するものである。

背景技術

[0002] インターフェロンは、哺乳動物の免疫系において重要な役割を果たしている内在性蛋白質であり、生体の非特異的防御機構の一翼を担うのみならず特異的防御機構へも大きく関与する。実際に、インターフェロンは、B型およびC型肝炎等のウイルス性疾患等の治療剤として臨床現場で用いられている。該インターフェロンの生合成を誘導する低分子有機化合物(インターフェロン誘導剤)は、次世代のインターフェロン剤として開発されつつあり、イミダゾキノリン誘導体(特許文献1を参照)及びアデニン誘導体(特許文献2及び特許文献3を参照)等が挙げられ、例えばイミダゾキノリン誘導体であるイミキモドは性器疣を対象とした外用の抗ウイルス剤として臨床現場で使用されている。

ところで、生体内で免疫応答の中心的役割を担っているT細胞は、Th1細胞とTh2細胞の2種類に分類されるが、アレルギー疾患患者の生体内では、Th2細胞が分泌するインターロイキン-4(IL-4)およびインターロイキン-5(IL-5)などのサイトカインが過剰に分泌されており、Th2細胞の免疫応答を抑制する化合物はアレルギー性疾患の治療剤となることが期待できる。

上記イミダゾキノリン誘導体及びアデニン誘導体は、インターフェロン誘導活性と共に、インターロイキン-4(IL-4)及びインターロイキン-5(IL-5)の産生抑制活性を示すことが知られており、実際に、動物モデルでアレルギー性疾患に有効であることが知られている。

しかしながら、これらの誘導体を抗アレルギー薬として用いるには、インターフェロン誘導活性に基づく全身性の副反応(adverse-effect)が問題になることが懸念される。

特許文献1: 米国特許第4689338号明細書

特許文献2: 国際公開第98/01448号パンフレット

特許文献3: 国際公開第99/28321号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0003] 本発明が解決しようとする課題は、免疫調節剤として有用な、新規な8-オキソアデニン化合物、並びにこれを有効成分とする、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患もしくは癌等の治療又は予防に用いられる薬剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

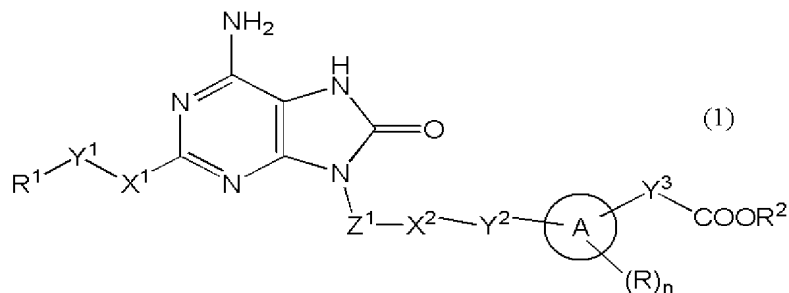
- [0004] 本発明者らは、喘息等のアレルギー性疾患、ウイルス性疾患、又は癌の治療剤又は予防剤として有用な、免疫調節剤を得るべく、鋭意検討した結果、本発明の8-オキソアデニン化合物を見出した。すなわち、本発明の化合物は、インターフェロン誘導活性等の免疫賦活化作用を有し、かつIL-4やIL-5等Th2細胞に起因するサイトカインの産生阻害活性を有する免疫調節剤であり、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患もしくは癌等の治療剤又は予防剤として有効である。

本発明は上記の知見をもとに完成するに至ったものである。

発明を実施するための最良の形態

- [0005] すなわち、本発明は、

[1]式(1):



[式中、

環Aは、6～10員の芳香族炭素環又は5～10員の芳香族複素環を表し、Rはハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシアルコキシ基、ハロアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、

又は環状アミノ基を表し、 n は、0～2の整数を表し、 n が2を表す場合、 R は同一もしくは異なってもよく、 Z^1 は置換もしくは無置換のアルキレン又は置換もしくは無置換のシクロアルキレンを表し、 X^2 は酸素原子、硫黄原子、 SO_2 、 NR^5 、 CO 、 $CONR^5$ 、 NR^5CO 、 SO_2NR^5 、 NR^5SO_2 、 NR^5CONR^6 又は NR^5CSNR^6 (R^5 及び R^6 は独立して水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す。)を表し、 Y^1 、 Y^2 及び Y^3 は独立して単結合又はアルキレンを表し、 X^1 は酸素原子、硫黄原子、 SO_2 、 NR^4 (R^4 は水素原子又はアルキル基を表す。)、又は単結合を表し、 R^2 は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表し、 R^1 は、水素原子、水酸基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す。]

で表される8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；

[0006] [2]式(1)において、

環Aが、6～10員の芳香族炭素環、又は0～4の窒素原子、0～2の酸素原子及び0～2の硫黄原子から選択される1～4のヘテロ原子を有する5～10員の芳香族複素環を表し、

R がハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のヒドロキシアルキル基、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のヒドロキシアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、アミノ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基、ジ(炭素数1～6のアルキル)アミノ基、又は環状アミノ基を表し、

n が、0～2の整数を表し、 n が2を表す場合、 R は同一もしくは異なってもよく、

Z^1 がそれぞれ水酸基で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン又は炭素数3～8のシクロアルキレンを表し、

X^2 が酸素原子、硫黄原子、 SO_2 、 NR^5 、 CO 、 $CONR^5$ 、 NR^5CO 、 SO_2NR^5 、 NR^5SO_2 、 NR^5CONR^6 又は NR^5CSNR^6 (R^5 及び R^6 は独立して水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基又は置換もしくは無置換の炭素数3～8のシクロア

ルキル基を表し、当該アルキル基もしくはシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1〜6のアルコキシ基、カルボキシ基、炭素数2〜5のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アミノ基、炭素数1〜6のアルキルアミノ基、ジ(炭素数1〜6のアルキル)アミノ基、環状アミノ基、カルボキシ基及び炭素数1〜6のアルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基から選択される)を表し、

Y^1 、 Y^2 及び Y^3 は独立して単結合又は炭素数1〜6のアルキレンを表し、

X^1 は酸素原子、硫黄原子、 SO_2 、 NR^4 (R^4 は水素原子又はアルキル基を表す。)、又は単結合を表し、

[0007] R^2 は、置換もしくは無置換の炭素数1〜6のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数2〜6のアルケニル基、置換もしくは無置換の炭素数2〜6のアルキニル基又は置換もしくは無置換の3〜8員のシクロアルキル基を表し(当該アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基における置換基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1〜6のアルコキシ基、炭素数2〜10のアシルオキシ基、アミノ基、炭素数1〜6のアルキルアミノ基、ジ(炭素数1〜6のアルキル)アミノ基及び環状アミノ基から選択される)、

R^1 は、水素原子、水酸基、炭素数1〜6のアルコキシ基、炭素数2〜5のアルコキシカルボニル基、炭素数1〜6のハロアルキル基、炭素数1〜6のハロアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数6〜10のアリール基、置換もしくは無置換の0〜4の窒素原子、0〜2の酸素原子及び0〜2の硫黄原子から選択される1〜4のヘテロ原子を有する5〜10員のヘテロアリール基又は置換もしくは無置換の炭素数3〜8のシクロアルキル基を表し、

アリール基、ヘテロアリール基及びシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1〜6のアルキル基、炭素数1〜6のハロアルキル基、炭素数1〜6のアルコキシ基、炭素数1〜6のハロアルコキシ基、炭素数2〜5のアルキルカルボニル基、アミノ基、炭素数1〜6のアルキルアミノ基又はジ(炭素数1〜6のアルキル)アミノ基から選択され、

環状アミノ基が、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、炭素数1〜6のアルキル基、炭素数1〜6のアルコキシ基、炭素数2〜5のアルキルカルボニル基又は炭素数2〜5のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい、1〜2の窒素原子、0〜1の酸素原子

及び0～1の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員の飽和の環状アミノ基を表す、[1]に記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；

[0008] [3]式(1)において、 X^2 が酸素原子、硫黄原子、 NR^5 、 SO_2 、 NR^5SO_2 又は NR^5CO NR^6 である、[1]又は[2]に記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；

[4]式(1)において、 Y^3 が単結合、メチレン又はエチレンである、[1]～[3]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；

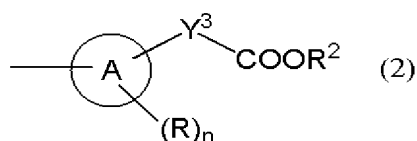
[5]式(1)において、 Z^1 が水酸基で置換されていてもよい炭素数1～6の直鎖のアルキレンである、[1]～[4]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；

[6]式(1)において、 X^1 が酸素原子又は硫黄原子である、[1]～[5]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；

[7]式(1)において、 Y^1 が単結合又は炭素数1～6のアルキレンである、[1]～[6]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；

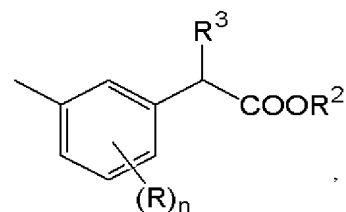
[8]式(1)において、 R^1 が水素原子、アルコキシカルボニル基、水酸基又はアルコキシである、[1]～[7]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；

[9]式(1)において、式(2)：

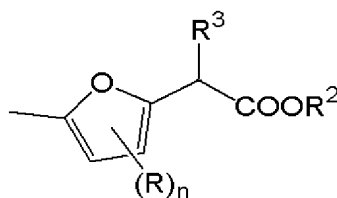


(環A、R、n、 Y^3 及び R^2 は、式(1)における定義と同義である。)

で表される基が、以下の式(3)又は式(4)で表される基：



(3)



(4)

(式中、R、n及びR²は、式(1)における定義と同義であり、R³は水素原子又はアルキル基を表す。)

を表すことを特徴とする、[1]〜[8]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；

[0009] [10]R²がメチル基又はジアルキルアミノ基もしくは環状アミノ基で置換された炭素数2〜6のアルキル基である、[9]に記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩；

[11]R³が水素原子である、[9]又は[10]に記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩；

[12][1]〜[11]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物；

[13][1]〜[11]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分とする免疫調節剤；

[14][1]〜[11]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分とするウイルス性疾患、癌疾患もしくはアレルギー性疾患の治療剤又は予防剤；

[15][1]〜[11]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分とする局所投与用薬剤；

[16][1]〜[11]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の、医薬としての使用；

[17][1]〜[11]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の、免疫調節剤の製造における使用；

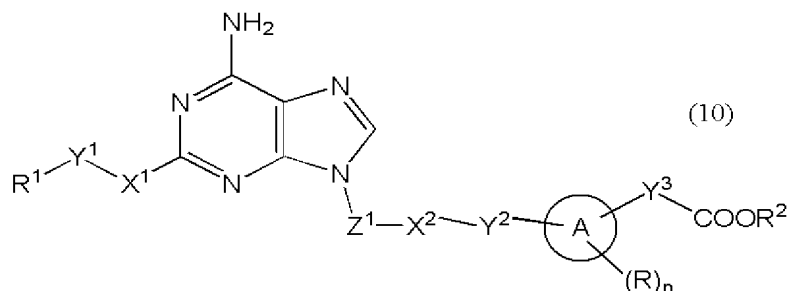
[18][1]〜[11]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の、ウイルス性疾患、癌疾患もしくはアレルギー性疾患の治療剤又は予防剤の製造における使用；

[19][1]〜[11]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の有効量を患者に投与することよりなる、免疫を調節する方法；

[20][1]〜[11]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許

容される塩の有効量を患者に投与することよなる、ウイルス性疾患、癌疾患もしくはアレルギー性疾患を治療又は予防する方法；

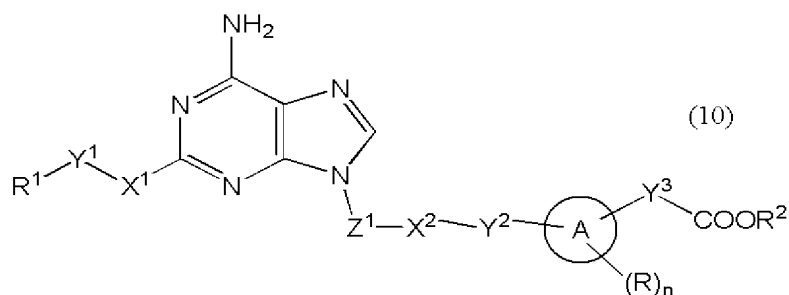
[0010] [21]式(10)：



(式中、環A、n、R、R¹、R²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は前記と同義である)

で表される化合物を、臭素化した後、金属アルコキンドを反応させ、加水分解すること、あるいは臭素化した後、加水分解することの特徴とする、[1]—[11]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物の製造方法；

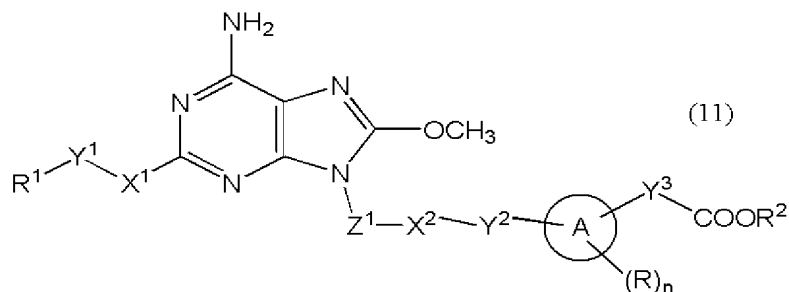
[22]式(10)：



(式中、環A、n、R、R¹、R²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は前記と同義である)

で表される化合物；

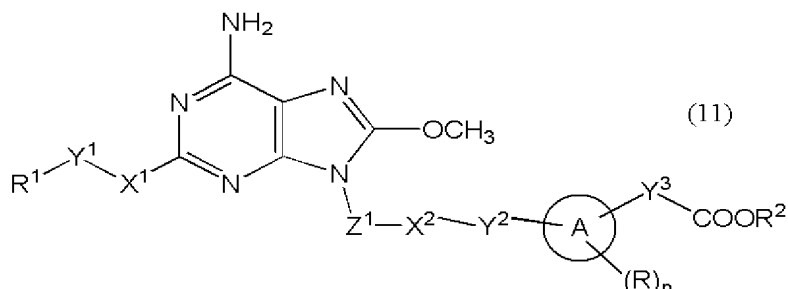
[0011] [23]式(11)：



(式中、環A、n、R、R¹、R²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は前記と同義である)

で表される化合物を、脱保護することを特徴とすることを特徴とする、[1]～[11]のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物の製造方法；

[24]式(11)：



(式中、環A、n、R、R¹、R²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は前記と同義である)

で表される化合物；

[0012] [25]以下の群から選択される化合物又はその薬学上許容される塩：

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン、
 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン、
 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン、
 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン、
 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン、
 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン、
 2-ブトキシ-8-オキソ-9-{2-[4-(2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ]エチル}アデニン、
 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン、
 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン、
 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン、

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルメチルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン、

メチル[3-([2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]アミノ)メチル)フェニル]アセテート、

[0013] [3-([2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]アミノ)メチル)フェニル]酢酸、

メチル 3-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ)メチル)ベンゾエート、

3-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ)メチル)安息香酸、

メチル 4-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ)メチル)ベンゾエート、

4-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ)メチル)安息香酸、

メチル(3-[[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-9H-プリン-9-イル)プロピル](2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ)メチル)フェニル)アセテート、

メチル[3-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル]アミノ)メチル)フェニル]アセテート、

エチル 2-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エトキシ]ベンゾエート、

3-(ジメチルアミノ)プロピル 2-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エトキシ]ベンゾエート、

メチル 3-[4-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル]アミノ)スルホニル)フェニル]プロパノエート、

3-[4-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル]アミノ)スルホニル)フェニル]プロピオン酸、

メチル(3-[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]スルホニル)フェニル)アセテート、

- [0014] (3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)酢酸、
メチル(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)アセテート、
(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)酢酸、
メチル(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](メチル)アミノ]スルホニル}フェニル)アセテート、
(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](メチル)アミノ]スルホニル}フェニル)酢酸、
メチル[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセテート、
[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]酢酸、
メチル[3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセテート、
メチル(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]スルホニル}フェニル)アセテート、
- [0015] (3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]スルホニル}フェニル)酢酸、
メチル[3-({[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセテート、
メチル[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセテート、
[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]酢酸、
メチル 3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)

ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}スルホニル)ベンゾエート、

3-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}スルホニル)安息香酸、

メチル(3-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、

(3-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)酢酸、

メチル[3-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、

[0016] 3-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}メチル)フェニル]酢酸、
メチル[3-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、

[3-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]酢酸、

メチル(3-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、

(3-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]メチル}フェニル)酢酸、

メチル(3-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル](3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、

メチル[3-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、

メチル(3-([2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)

エチル]チオ}フェニル)アセテート、

(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]
]チオ}フェニル)酢酸、

メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)
エチル]アミノ}フェニル)アセテート、

メチル(3-{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)
プロピル]アミノ}フェニル)アセテート、

[0017] (3-{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピ
ル]アミノ}フェニル)酢酸、

メチル[3-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)
)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、

([3-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}
メチル)フェニル]酢酸、

メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)
)エチル](2-メトキシエチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、

(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)エチル](2-メトキ
シエチル)アミノ]メチル}フェニル)酢酸、

メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)
エチル]スルホニル}フェニル)アセテート、

メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)
)エチル](メチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、

(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチ
ル](メチル)アミノ]メチル}フェニル)酢酸、

メチル 4-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)-
2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾエート、

メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)
)エチル](2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、

メチル(3-{[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル

)ブチル] (2-ヒドロキシエチル) アミノ}メチル}フェニル) アセテート、
 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-ヒドロキシカルボニルフェノキシ) エチル] アデニン
 、

[0018] 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェノキシ) エチル] ア
 デニン、

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-メトキシカルボニルフェノキシ) エチル] アデニン、

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-ヒドロキシカルボニルメチルフェノキシ) エチル] ア
 デニン、

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-ヒドロキシカルボニルフェノキシ) エチル] アデニン

、

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-メトキシカルボニルメチルフェノキシ) エチル] アデ
 ニン、

2-ブトキシ-8-オキソ-9-{2-[4-(2-ヒドロキシカルボニルエチル) フェノキシ] エチ
 ル} アデニン、

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルベンゼンスルホンアミド) ブチ
 ル] アデニン、

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルベンゼンスルホンアミド
) ブチル] アデニン、

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルフェニルアミノカルボニルアミ
 ノ) ブチル] アデニンおよび

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニルアミノカルボニ
 ルアミノ) ブチル] アデニン；

に関するものである。

[0019] 以下に、本発明の態様について詳細に説明する。

「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素が挙げられる。好ましくは
 フッ素、又は塩素が挙げられる。

「アルキル基」としては、炭素数1〜10の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基が挙
 げられる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチ

ル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、3-メチルブチル基、2-メチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、又はデシル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1〜6のアルキル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1〜4のアルキル基が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、3〜8員の単環性のシクロアルキル基が挙げられる。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、又はシクロオクチル基が挙げられる。

「アルケニル基」としては、1〜3個の2重結合を有する炭素数2〜8の直鎖状もしくは分枝状のアルケニル基が挙げられる。具体的には、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-メチルエテニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、又は1-オクテニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2〜4のアルケニル基が挙げられる。

[0020] 「アルキニル基」としては、1又は2個の3重結合を有する炭素数2〜8の直鎖状もしくは分枝状のアルキニル基が挙げられる。具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、5-ペンチニル基、1-メチル-3-ブチニル基、1-ヘキシニル基、又は2-ヘキシニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2〜4のアルキニル基が挙げられる。

「アルキレン」としては、炭素数1〜6の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンが挙げられる。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、プロピルメチレン、1-メチルエチレ

ン、2-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、2-メチルトトラメチレン、又は3-メチルペンタメチレン等が挙げられる。

「シクロアルキレン」としては、炭素数3-8のシクロアルキレンが挙げられ、前記シクロアルキル基におけるシクロアルカンの任意2価基を表す。具体的には、1, 2-シクロプロピレン、1, 3-シクロブチレン、1, 2-シクロブチレン、1, 3-シクロペンチレン、1, 2-シクロペンチレン、1, 2-シクロヘキシレン、1, 3-シクロヘキシレン、1, 4-シクロヘキシレン、1, 4-シクロヘプチレン、1, 5-シクロオクチレン等が挙げられる。

- [0021] 「アルコキシ基」としては、炭素数1-10の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基が挙げられる。具体的には、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、2-メチルプロポキシ基、1-メチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルエトキシ基、ペントキシ基、3-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、ヘプチルオキシ基、1-メチルヘキシルオキシ基、1-エチルペンチルオキシ基、オクチルオキシ基、1-メチルヘプチルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、ノニルオキシ基、又はデシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1-6のアルコキシ基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1-4のアルコキシ基が挙げられる。

「アルキルカルボニル基」における「アルキル」としては、前記アルキル基と同じものが挙げられる。アルキルカルボニル基は好ましくは炭素数2-5の直鎖状もしくは分枝状のアルキルカルボニル基を表す。具体的には、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基等が挙げられる。

- [0022] 「アルコキシカルボニル基」における「アルコキシ」としては、前記アルコキシ基と同じものが挙げられる。アルコキシカルボニル基は好ましくは炭素数2-5の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基を表す。具体的には、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、2-メチルエトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基又は2-メチルプロポキシカルボニル基等が挙げられる。

「ヒドロキシアルキル基」における「アルキル」としては、前記アルキル基と同じものが挙げられる。具体的には、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。

「ハロアルキル基」としては、1-9個の、好ましくは1-5個の同一又は異なるハロゲン原子で置換されたアルキル基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、又はペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

「ヒドロキシアлкоキシ基」における「アルコキシ」としては、前記アルコキシ基と同じものが挙げられる。具体的には、2-ヒドロキシエトキシ基、3-ヒドロキシプロポキシ基、4-ヒドロキシブトキシ基、2-ヒドロキシプロポキシ基等が挙げられる。

「ハロアルコキシ基」としては、1-9個の、好ましくは1-5個の同一又は異なるハロゲン原子で置換されたアルコキシ基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、又はペンタフルオロエトキシ基等が挙げられる。

[0023] 「アルキルアミノ基」における「アルキル」としては前記アルキル基と同じものが挙げられる。アルキルアミノ基は好ましくは炭素数1-4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルアミノ基を表す。具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、2-メチルエチルアミノ基又はブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジアルキルアミノ基」における2つのアルキルは同一もしくは異なってもよく、「アルキル」としては前記アルキル基と同じものが挙げられる。ジアルキルアミノ基は、好ましくは炭素数1-4の直鎖状もしくは分枝状のジアルキルアミノ基を表す。具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はエチルプロピルアミノ基が挙げられる。

「環状アミノ基」としては、1-2個の窒素原子、0-1個の酸素原子および0-1個の硫黄原子から選択される1-2個のヘテロ原子を含む4-7員の飽和環状アミノ基が挙げられる。具体的には、アゼチジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基等が挙げられる。当該環状アミノ基は、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基もしくはアルコキシ

カルボニル基で置換されていてもよい。

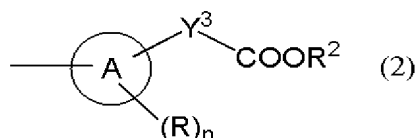
「アリール基」としては、炭素数6〜10のアリール基が挙げられ、具体的にはフェニル基、1-ナフチル基又は2-ナフチル基が挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、0〜2個の窒素原子、0〜1個の酸素原子及び0〜1個の硫黄原子から選択される1〜4個のヘテロ原子を含む5〜10員の単環性もしくは2環性のヘテロアリール基が挙げられる。具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、又はオキサゾリル基等が挙げられる。ここで、該ヘテロアリール基における結合位置は特に限定されず、任意の窒素原子もしくは炭素原子上で結合していてもよい。

[0024] 式(1)において、環Aにおける「6〜10員の芳香族炭素環」としては、ベンゼン環又はナフタレン環が挙げられる。

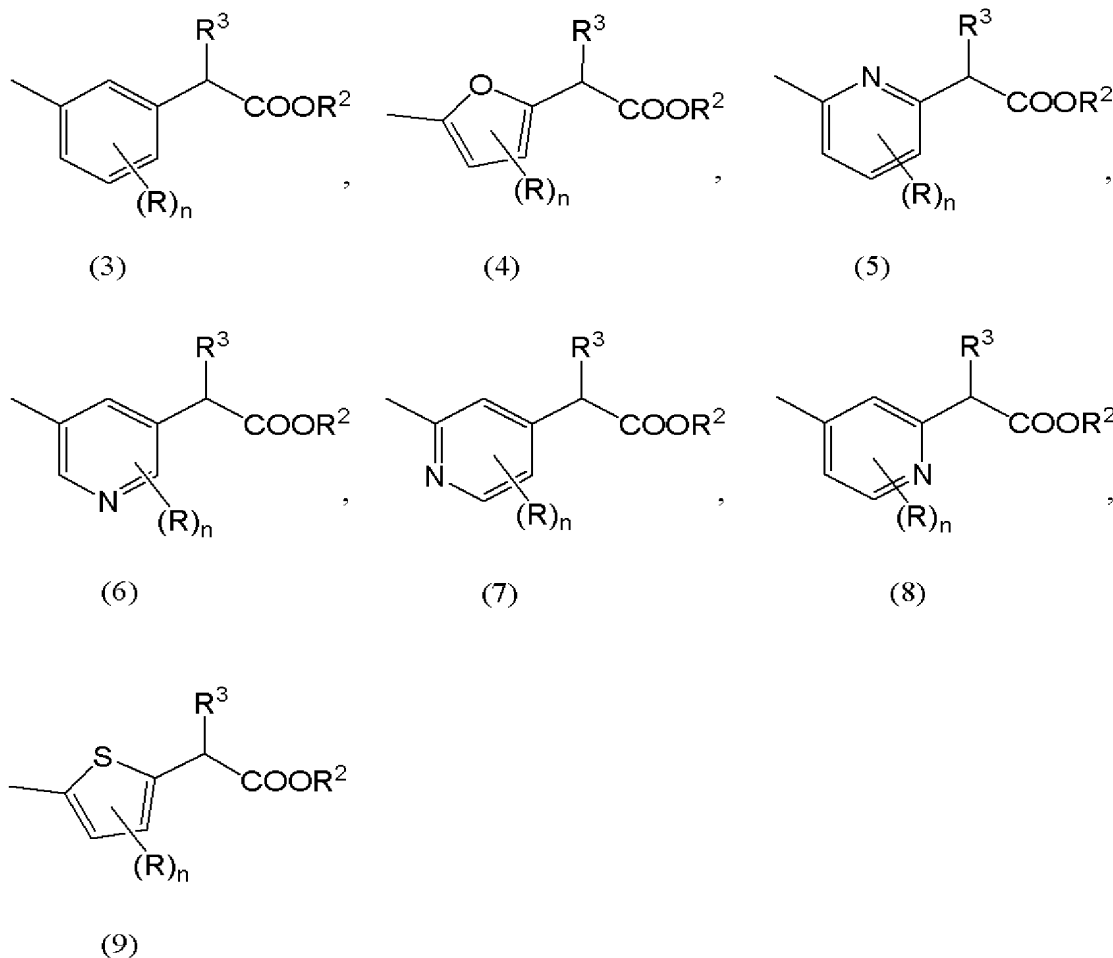
また、環Aにおける「5〜10員の芳香族複素環」としては、0〜4個の窒素原子、0〜2個の酸素原子及び0〜2個の硫黄原子から選択される1〜4個のヘテロ原子を含有する5〜10員の単環性もしくは2環性の芳香族複素環が挙げられる。具体的には、ピロール環、フラン環、チオフェン環、ピラゾール環、イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、イソキサゾール環、イソチアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、キノリン環、イソキノリン環、インドール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、インダゾール環、ベンゾイソキサゾール環、ベンゾイソチアゾール環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、フタラジン環、キナゾン環、又はキノキサリン環等が挙げられる。ここで、該芳香族複素環における結合位置は特に限定されず、任意の窒素原子もしくは炭素原子上で結合していてもよい。環Aにおける複素環として、好ましくは、ピリジン環、フラン環、チオフェン環、ピロール環、インドール環、又はオキサゾール環等が挙げられる。更に好ましくは、ピリジン環、フラン環又はチオフェン環が挙げられる。

[0025] 式(2)：



(環A、R、n、Y³及びR²は、式(1)と同義である。)

で表される基は、好ましくは以下の式(3)～式(9)からなる群:



(式中、n、R及びR²は前記と同義であり、R³は水素原子又はアルキル基を表す。)より選択される基を表す。

ここでR³は好ましくは水素原子を表す。

[0026] 式(1)において、Rとして好ましくは、フッ素もしくは塩素等のハロゲン原子、メチル基もしくはエチル基等の炭素数1～4のアルキル基、メトキシ基もしくはエトキシ基等の炭素数1～4のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基もしくは2, 2, 2-トリフルオロエチル基等の炭素数1～2のハロアルキル基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基もしくは2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基等の炭素数1～2のハロアルコキシ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基もしくはジプロピルアミノ基等の炭素数1～5のジアルキルアミノ基、又はモルホリノ基、ピペリ

ジノ基、ピペラジノ基もしくはピロリジノ基等の環状アミノ基等が挙げられ、当該環状アミノ基は、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルカルボニル基もしくはアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

式(1)において、 n は好ましくは0又は1を表す。

式(1)中の R^2 における置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基等が挙げられる。

[0027] 前記アシルオキシ基としては、炭素数2〜10のアシルオキシ基が挙げられる。具体的には、置換もしくは無置換の炭素数2〜5のアルキルカルボニルオキシ基、置換もしくは無置換の炭素数2〜5のアルケニルカルボニルオキシ基、置換もしくは無置換の炭素数2〜5のアルキニルカルボニルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールカルボニルオキシ基又は置換もしくは無置換のヘテロアリールカルボニルオキシ基等が挙げられる。前記アルキルカルボニルオキシ基、アルケニルカルボニルオキシ基及びアルキニルカルボニルオキシ基における「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」としては、それぞれ前記アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基と同じものが挙げられる。

また、アルキルカルボニルオキシ基、アルケニルカルボニルオキシ基及びアルキニルカルボニルオキシ基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アリール基等が挙げられる。

[0028] 前記アリールカルボニルオキシ基における「アリール」としては、それぞれ前記アリール基と同じものが挙げられる。前記ヘテロアリールカルボニルオキシ基における「ヘテロアリール」としては、それぞれ前記ヘテロアリール基と同じものが挙げられる。前記アリール基及びヘテロアリール基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、アルキルカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基等が挙げられる。

式(1)中の R^5 又は R^6 における置換もしくは無置換のアルキル基が置換されている

場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、環状アミノ基、カルボキシ基又はアルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基等が挙げられ、1又は複数の置換基、好ましくは1〜3個の置換基で置換されていてもよい。

[0029] 前記環状アミノ基として具体的には、ピペリジノ基、ピペラジノ基、ピロリジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピロリドン-1-イル基、スクシンイミド-1-イル基、4-ヒドロキシピペリジノ基、4-メチルピペリジノ基等が挙げられる。

R^2 は好ましくは、水素原子、炭素数1〜4のアルキル基、アシルオキシアルキル基、又はアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基もしくは環状アミノ基で置換された炭素数1〜6のアルキル基を表す。前記アシルオキシアルキル基として、具体的にはアセトキシメチル基、1-アセトキシエチル基、ベンゾイロキシメチル等が挙げられる。更に好ましくは、 R^2 はメチル基又はアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基もしくは環状アミノ基で置換された炭素数1〜4のアルキル基を表す。

又、 R^2 が水素原子で表される化合物は、 R^2 が水素原子以外で表される式(1)の化合物の製造中間体としても有用である。また、 R^2 が水素原子で表される化合物は、 R^2 が水素原子以外で表される式(1)の化合物の代謝生成物に相当し、式(1)の化合物の薬物動態を調べるための試薬としても有用である。

[0030] 式(1)において、 Y^2 は好ましくは単結合又は炭素数1〜4の直鎖状のアルキレンを表し、当該アルキレンとして具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレン等が挙げられる。

式(1)において、 Y^3 は好ましくは単結合又は炭素数1〜4の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンを表し、当該アルキレンとして、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、又はメチルメチレン等が挙げられる。

式(1)において、 X^2 は、好ましくは酸素原子、 NHSO_2 、 NHCONH 、 NR^5 を表す。

式(1)において、 Z^1 は、好ましくは炭素数1〜5の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンを表し、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、2-メチルメチレン、2-メチルエチレン、1-メチルエチレン、2-メチルプロピレン、2, 2-ジメチルプロピレン等が挙げられる。更に好ましくは、 Z^1 はエチレン、トリメチレ

ン又はテトラメチレンを表す。前記アルキレンは置換されていてもよく、当該置換基としては、水酸基、オキソ基等が挙げられる。

式(1)において、 X^1 が NR^4 で表される場合、 R^4 は好ましくは水素原子又は炭素数1〜3のアルキル基を表し、更に好ましくは水素原子又はメチル基を表す。 X^1 は好ましくは、酸素原子又は硫黄原子を表し、更に好ましくは酸素原子を表す。

式(1)において、 Y^1 は、好ましくは炭素数1〜6のアルキレンを表し、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、又はヘキサメチレン等が挙げられ、更に好ましくは直鎖状の炭素数1〜5のアルキレンを表す。

式(1)において、 R^1 は好ましくは水素原子、水酸基、炭素数1〜4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基、炭素数2〜5の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基、炭素数1又は2のハロアルキル基、炭素数1もしくは2のハロアルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基等を表す。前記アリール基は好ましくはフェニル基を表す。

[0031] 前記アリール基及び前記ヘテロアリール基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、アルキルカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基等が挙げられる。

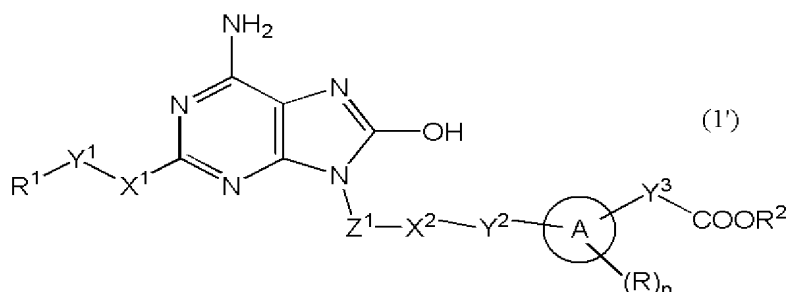
更に好ましくは、 R^1 は水素原子、水酸基、炭素数1〜4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基又は炭素数2〜5の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基を表す。

前記アルコキシ基として具体的にはメトキシ基、エトキシ基等が挙げられる。前記アルコキシカルボニル基として、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。前記ハロアルキル基として、具体的にはトリフルオロメチル基等が挙げられる。前記ハロアルコキシ基として、具体的にはトリフルオロメトキシ基等が挙げられる。

[0032] 本発明のアデニン化合物は、置換基の種類によっては、全ての互変異性体、幾何異性体、立体異性体を含む概念であり、それらの混合物であってもよい。

すなわち、式(1)の化合物において不斉炭素原子がひとつ以上存在する場合には、ジアステレオマーや光学異性体が存在するが、これらジアステレオマーや光学異性体の混合物や単離されたものも本発明に含まれる。

また、式(1)で示されるアデニン化合物とその互変異性体は化学的に等価であり、本発明のアデニン化合物はその互変異性体も含む。該互変異性体は具体的には、式(1'):



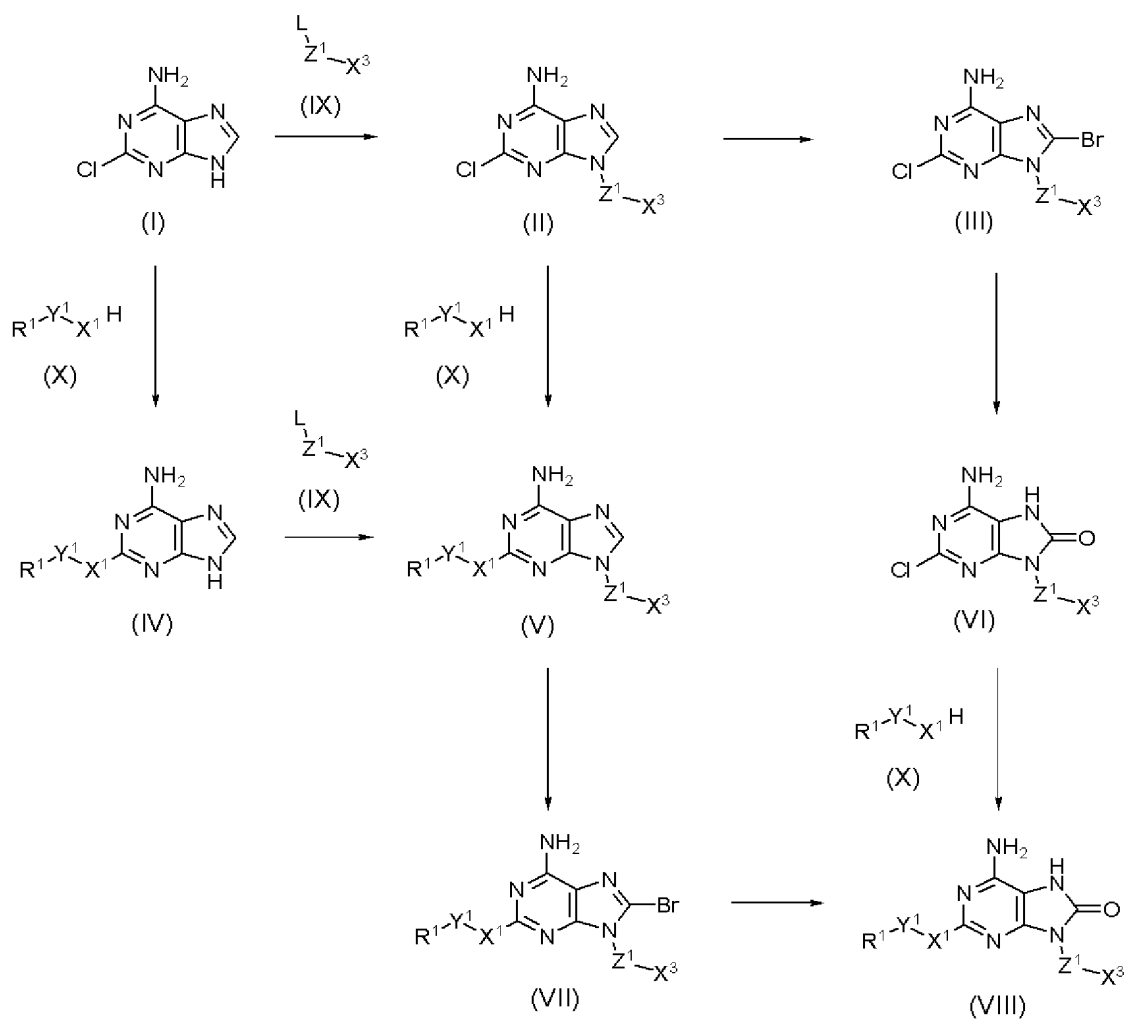
[式中、環A、n、R、R¹、R²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は前記と同義である。]

で表されるヒドロキシ体である。

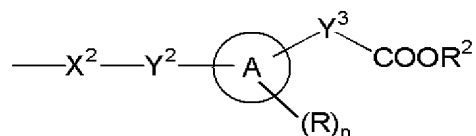
[0033] 薬学上許容される塩としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられ、さらにはアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性あるいは酸性アミノ酸といったアミノ酸塩が挙げられる。また、式(1)で表される化合物は、水和物、又はエタノール和物等の溶媒和物であってもよい。

[0034] 式(1)で表される化合物は、以下の方法で製造することができる。なお、以下に記載のない出発原料化合物は、以下の方法に準じ、あるいは公知の方法又はそれに準じた方法に従い製造することができる。

製造方法1



[式中、Lは脱離基を表し、R¹、Y¹、X¹及びZ¹は前記と同義であり、X³は以下の式：



(式中、環A、n、R、R²、X²、Y²及びY³は前記と同義である。)

で表される基、脱離基、アミノ基、水酸基、メルカプト基、カルボン酸基、又はスルホン酸基を表す。]

[0035] 化合物(II)は、化合物(I)と化合物(IX)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウ

ム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、又はt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(III)は、化合物(II)のプロモ化により得ることができる。プロモ化剤としては例えば、臭素、臭化水素酸ペルブロミド、又はN-ブロモサクシミド等を用いることができ、反応において例えば、酢酸ナトリウム等の反応助剤を加えてもよい。溶媒としては例えば、四塩化炭素、塩化メチレンもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸、又は二硫化炭素等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(VI)は、化合物(III)とナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を反応させ、酸性条件下で処理することにより得ることができる。

[0036] 金属アルコキシドを反応させる際、溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、又は用いられる金属アルコキシドに対応するメタノール等のアルコール系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

酸処理に用いる酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、又はトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、又は、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、又はメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(VIII)は、化合物(VI)と化合物(X)とを反応させることにより得ることができる。

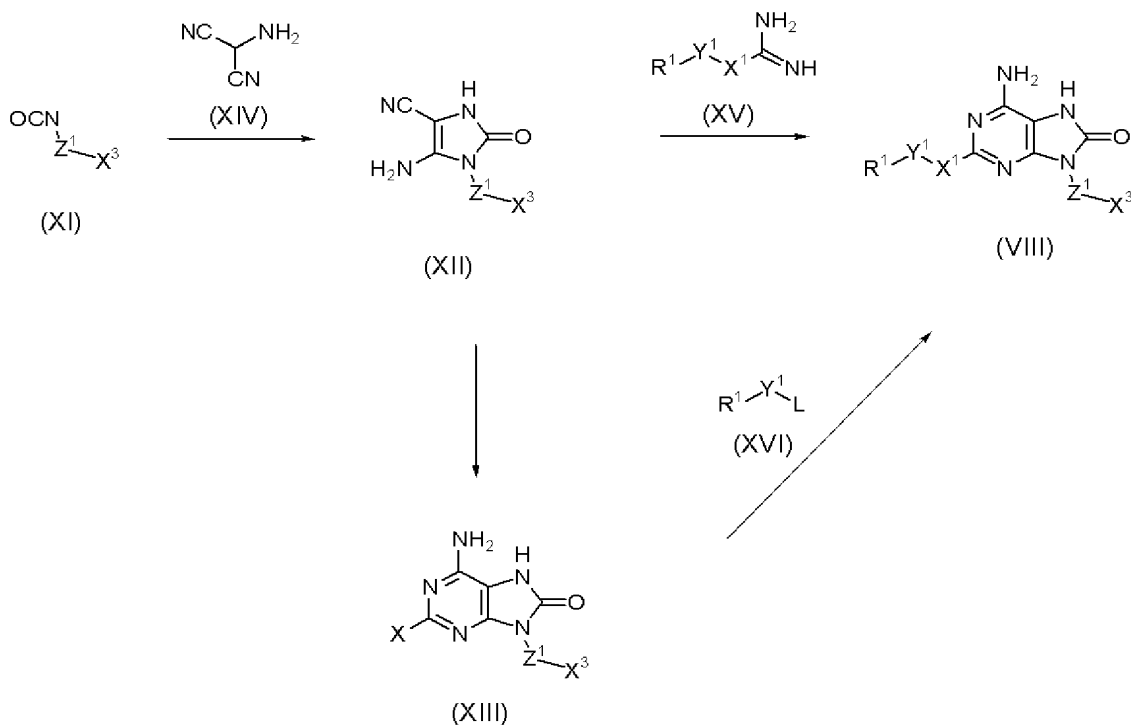
[0037] X^1 が NR^4 の場合は、塩基存在下又は非存在下に反応させる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、プロパノールもしくはブタノールなどのアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50℃から200℃までの範囲から選択される。

X^1 が酸素原子又は硫黄原子の場合は、塩基存在下に反応させる。塩基としては例えば、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属、又は水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50℃から200℃までの範囲から選択される。

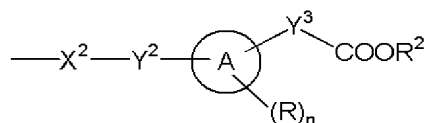
また、 X^1 が SO_2 の場合、対応する X^1 が硫黄原子である製造中間体を、オキシソ(登録商標)又はm-クロロ過安息香酸(mCPBA)で酸化すればよい。

なお、化合物(I)から化合物(VIII)を製造する工程において、上記と同様の方法で化合物(II)から化合物(V)を合成するか、化合物(I)から化合物(IV)を経由して化合物(V)を合成し、化合物(VII)へと変換した後、化合物(VIII)を得ることもできる。

[0038] 製造方法2



〔式中、Lは脱離基を表し、 R^1 、 Y^1 、 X^1 及び Z^1 は前記と同義であり、Xはアミノ基、水酸基、又はメルカプト基を表し、 X^3 は以下の式：



(式中、環A、 n 、 R 、 R^2 、 X^2 、 Y^2 及び Y^3 は前記と同義である。)

で表される基、脱離基、アミノ基、水酸基、メルカプト基、カルボン酸基、又はスルホン酸基を表す。]

[0039] 化合物(XII)は、化合物(XI)と化合物(XIV)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテ

ル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(VIII)は、化合物(XII)と化合物(XV)とを塩基存在下又は非存在下、反応させることにより得ることができる。

[0040] 塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はトルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

なお、化合物(XII)から化合物(VIII)を製造する工程において、化合物(XIII)を合成し、次いで化合物(XVI)と反応させることにより、化合物(VIII)を得ることもできる。

[0041] Xがアミノ基の場合、化合物(XIII)は、化合物(XII)とグアニジンとを塩基存在下又は非存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はトルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

Xが水酸基の場合、化合物(XIII)は、化合物(XII)と尿素とを塩基存在下又は非存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又は、トルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

Xがメルカプト基の場合、化合物(XIII)は、化合物(XII)とベンゾイルイソチオシアネートを塩基存在下又は非存在下反応させ、次いで環化反応を行うことにより得ることができる。

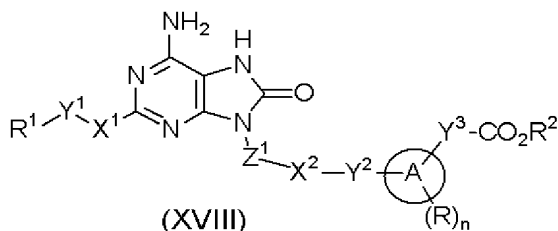
[0042] ベンゾイルイソチオシアネートとの反応では、塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

環化反応では、塩基としては例えば、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、又はナトリウムメトキシドもしくはt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

。

[0043] 化合物(VIII)は、化合物(XIII)と化合物(XVI)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はt-ブトキシカルリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

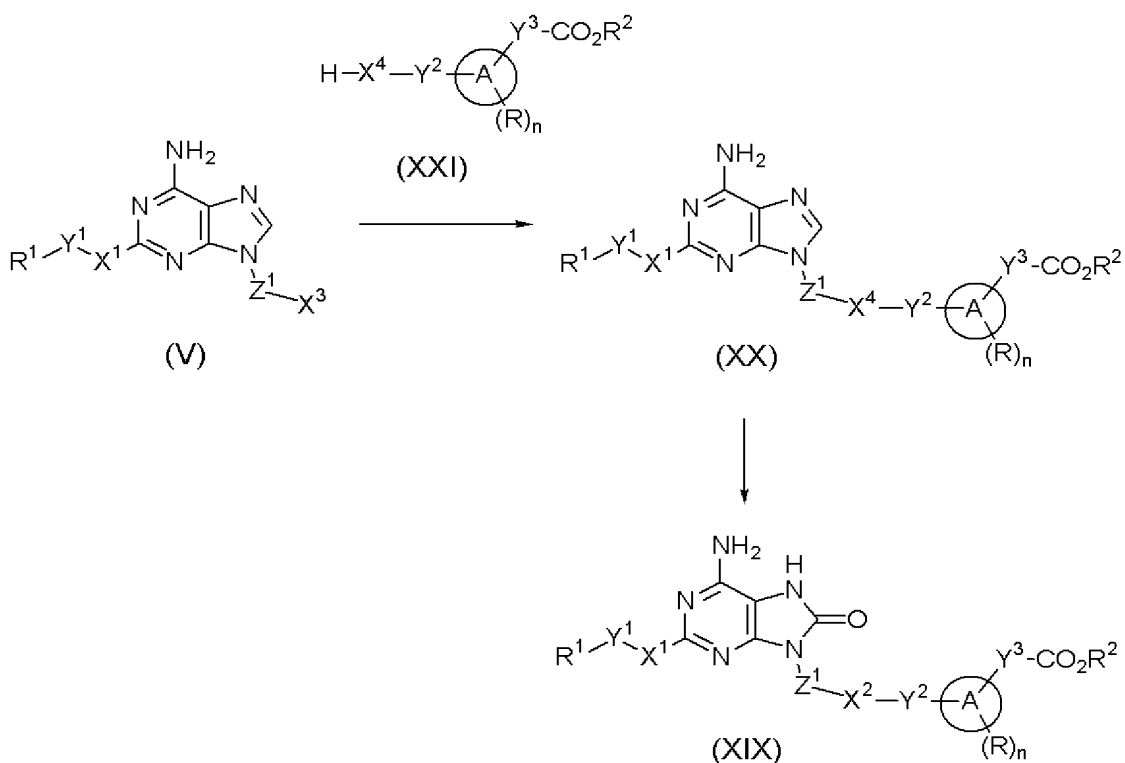
[0044] 製造方法3



(式中、環A、n、R、R¹、R²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は前記と同義である。)

前記式(II)一式(XVI)において、X³が脱離基、アミノ基、水酸基、メルカプト基、カルボン酸基、又はスルホン酸基である場合、当業者にとって公知の方法又はそれに準じた方法に従い、それぞれ化合物(XVIII)に変換できる。該方法については、例えば、「コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(VCH パブリッシャーズ, Inc, 1989)」に記載されている。以下、具体的に説明する。

[0045] (1) X³が脱離基である場合、



(式中、環A、n、R、R¹、R²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は前記と同義であり、X⁴は、酸素原子、硫黄原子、又はNR⁵を表す。)

化合物(XX)は、X³が脱離基である化合物(V)と化合物(XXI)とを反応させることにより得ることができる。

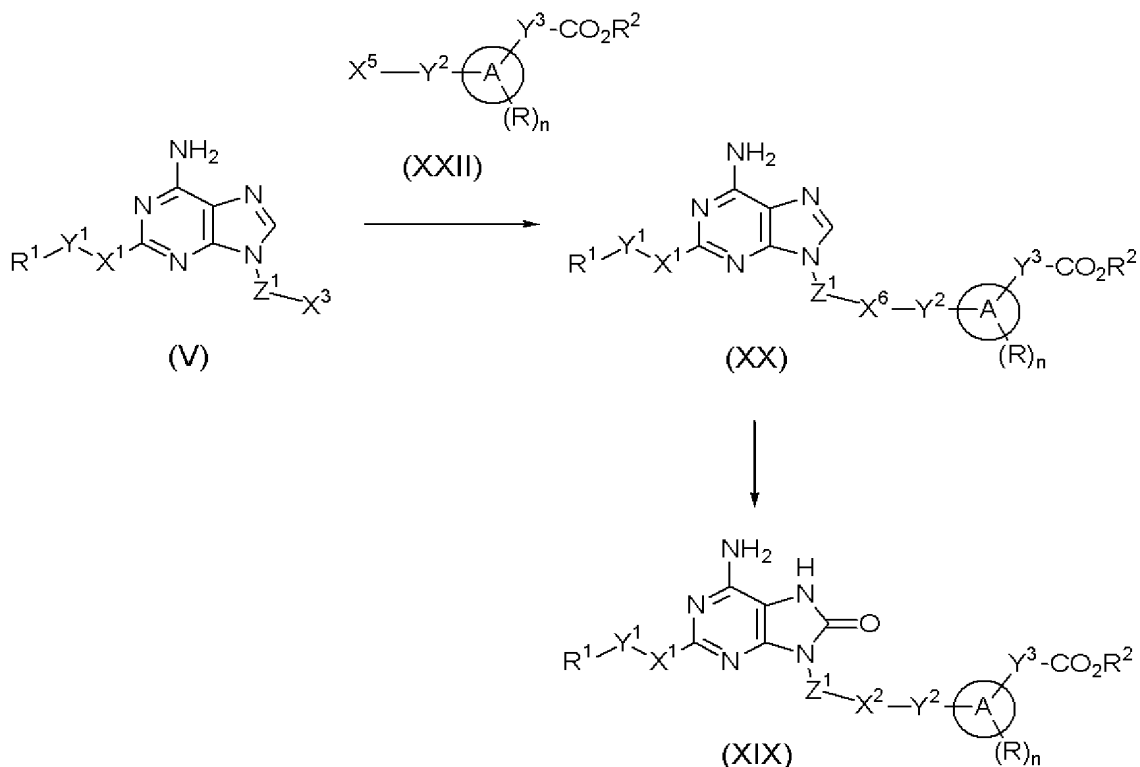
X⁴がNR⁵の場合は、塩基存在下又は非存在下に反応させる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、プロパノールもしくはブタノールなどのアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

X⁴が酸素原子又は硫黄原子の場合は、塩基存在下に反応させる。塩基としては例えば、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属、又は水素化ナトリウム等のアルカリ

金属水素化物等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0046] (2) X^3 がアミノ基である場合、

i) X^2 が NR^5CO 、 NR^5SO_2 、 NR^5CONR^6 、又は $NR^5CS NR^6$ を表す場合



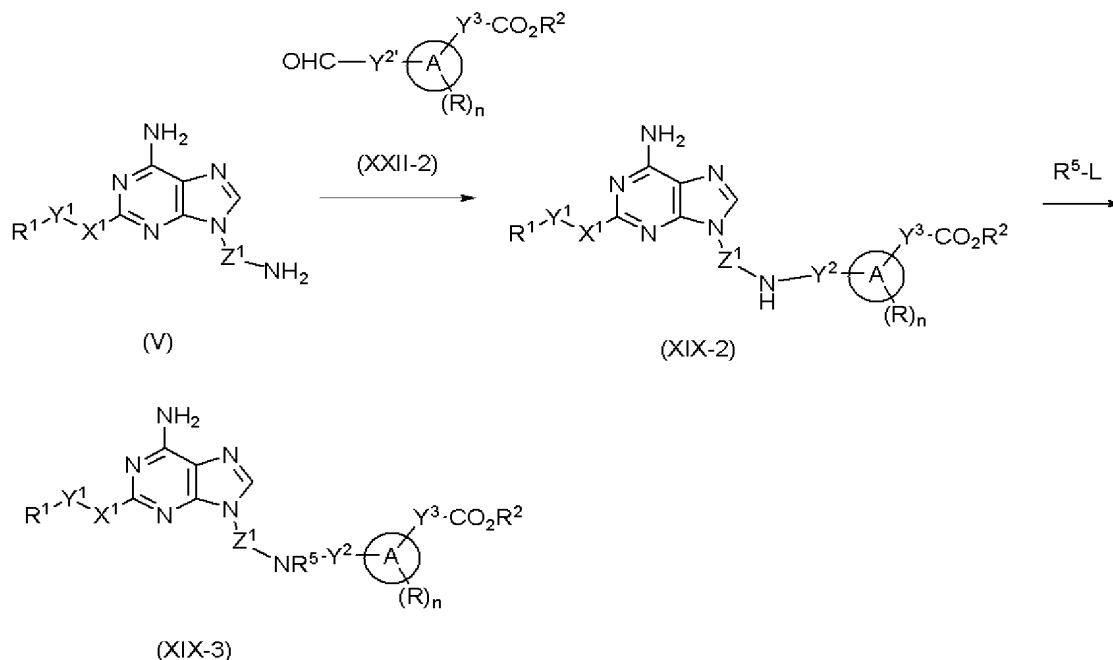
(式中、環A、n、R、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Z^1 は前記と同義であり、 X^5 は、 $COCl$ 、 SO_2Cl 、 NCO 、又は NCS を表し、 X^6 は、 NR^5CO 、 NR^5SO_2 、 $NR^5CO_2NR^6$ 、又は $NR^5CS NR^6$ を表す。)

[0047] 化合物(XX)は、 X^3 がアミノ基である化合物(V)と化合物(XXII)とを塩基存在下又は非存在下に反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素

、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はトルエンもしくはキシレン等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0°Cから溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0048] ii) X^2 が NR^5 を表す場合

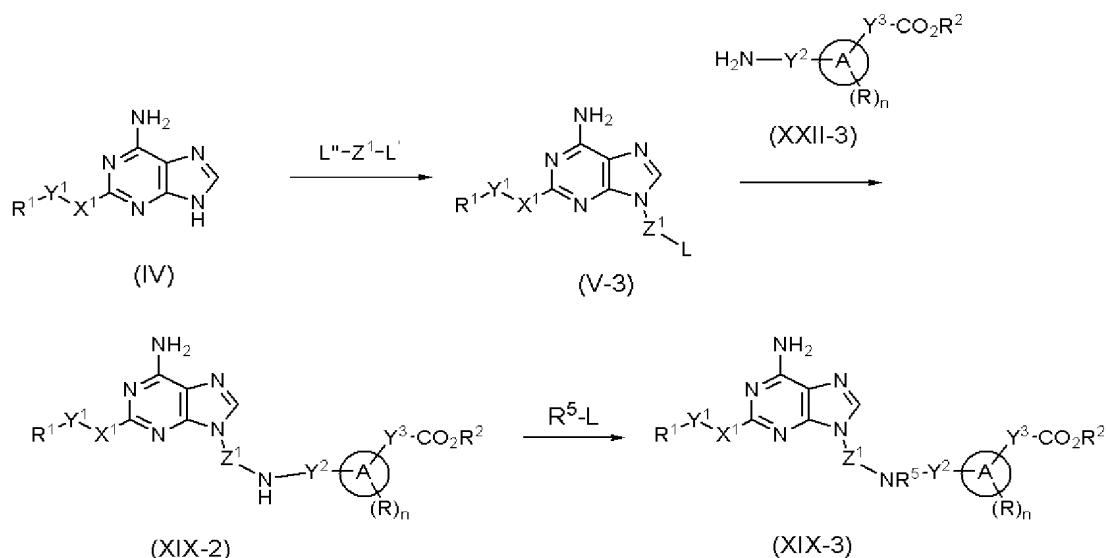
下記の製造方法で式(1)の化合物に相当する、化合物(XIX-2)又は化合物(XIX-3)製造することができる。



(式中、環A、n、R、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Z^1 及びLは前記と同義であり、 $Y^{2'}$ は、メチレン基と一緒に Y^2 を表す。)

すなわち、化合物(V)をメタノール等の溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム($NaBH_4$)等の還元剤を用いて化合物(XXII-2)のアルデヒド化合物と反応させることにより、化合物(XIX-2)を得ることができる。 R^5 が水素原子以外を表す場合、アセトニトリルもしくはジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基の存在下で、ハロゲン化アルキル試薬等のアルキル化剤と反応させることにより、化合物(XIX-3)を得ることができる。

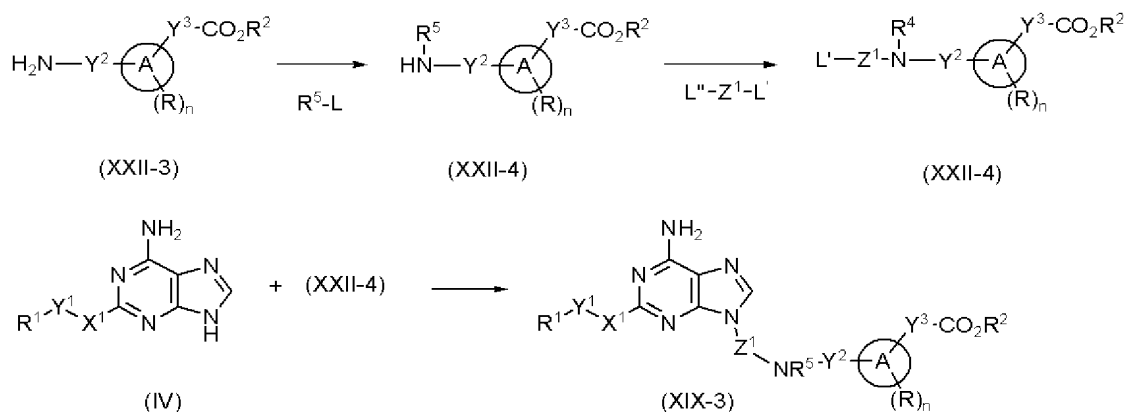
[0049] また、以下に示す方法で、製造することもできる。



(式中、環A、 n 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Z^1 及び L は前記と同義であり、 L' 及び L'' は、同一もしくは異なる脱離基を表す。)

すなわち化合物(IV)にアルキレンジハライド等の化合物「 $L''-Z^1-L'$ 」を、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基の存在下で反応させ、化合物(V-3)を得ることができる。化合物(V-3)を同様の条件下で化合物(XXII-3)と反応させることにより、化合物(XIX-2)を得ることができる。化合物(XIX-2)は前記と同様に R^5 が水素原子以外を表す化合物(XIX-3)へ導くことができる。

[0050] また、以下に示す製造方法で製造することもできる。

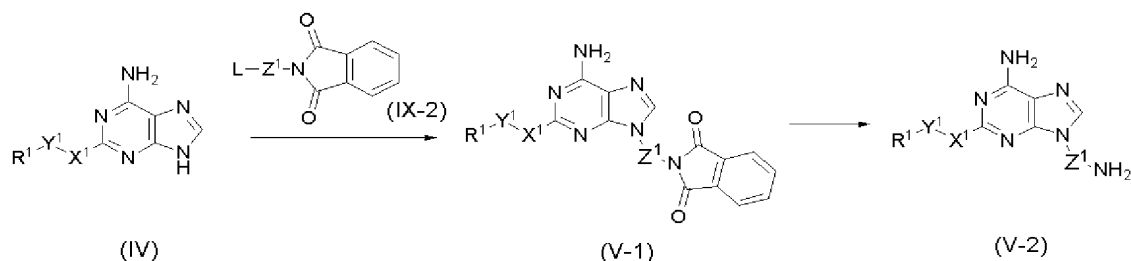


(式中、環A、 n 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Z^1 、 L 、 L' 及び L'' は前記と同義である。)

すなわち、化合物(XXII-3)を2段階でアルキル化することによって、化合物(XXII-

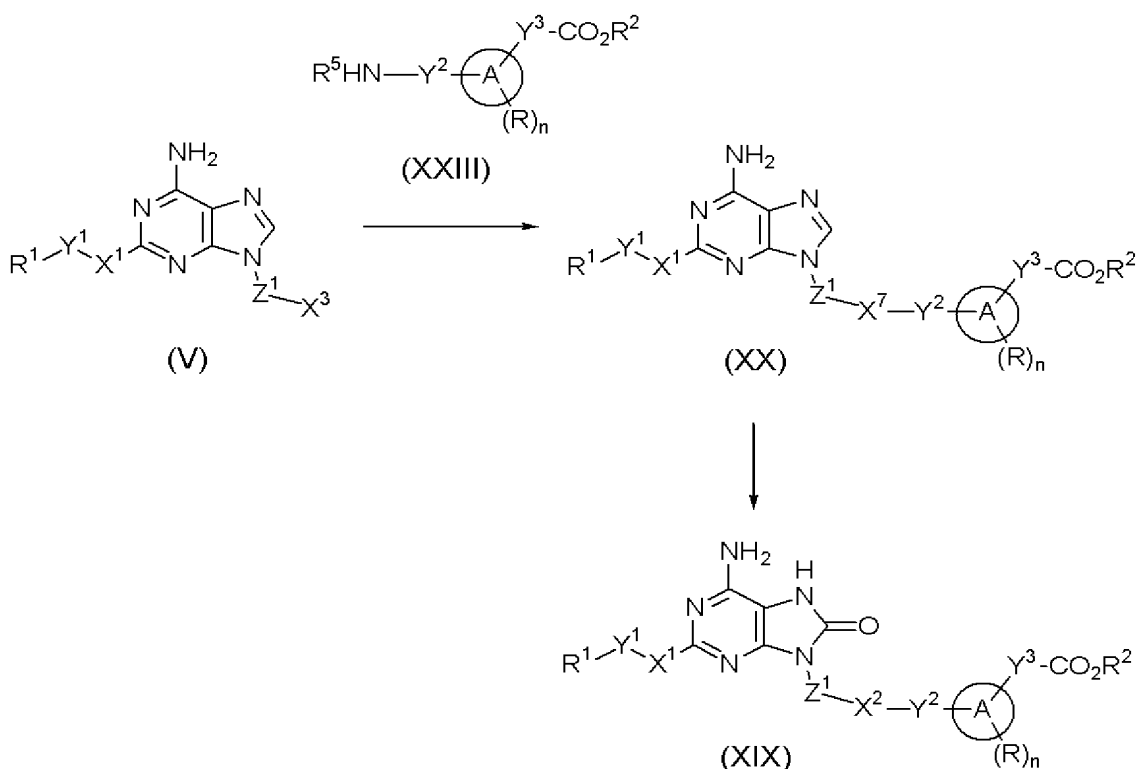
4)を得ることができる。これを化合物(IV)とジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基の存在下に縮合することによって、化合物(XIX-3)を得ることができる。尚、化合物(XIX-3)において R^5 が水素原子を表す場合には、化合物(XIX-3)をジハロアルキレン等の、 $L''-Z^1-L'$ で表される化合物と反応させて化合物(XXII-4)とすることができる。

[0051] ここで化合物(V)におけるアミノ基は、適宜保護されていてもよく、保護基を脱保護することにより X^3 がアミノ基を表す化合物へ導くことができる。例えば、以下に示すように、化合物(IV)を炭酸カリウムなどの塩基の存在下でDMF等の溶媒中、化合物(IX-2)と反応させることにより化合物(V-1)とし、これをエタノール等の溶媒中ヒドラジンで処理することにより、化合物(V-2)、すなわち化合物(V)において X^3 がアミノ基である化合物を得ることができる。



(式中、 R^1 、 Y^1 、 X^1 、 Z^1 及びLは前記と同義である。)

[0052] (3) X^3 がカルボン酸基又はスルホン酸基である場合、



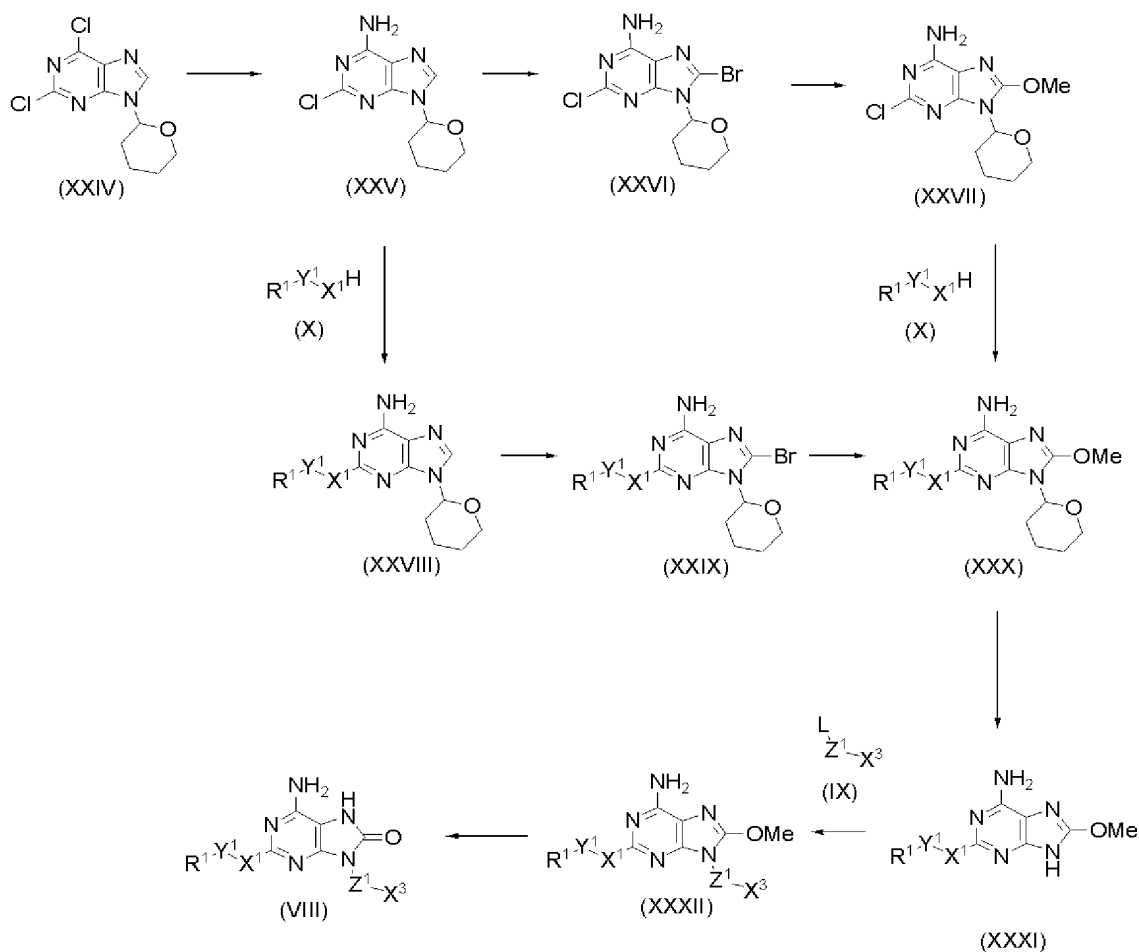
(式中、環A、n、R、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Z^1 は前記と同義であり、 X^7 は、 CO NR^5 、又は SO_2NR^5 を表す。)

化合物(XX)は、 X^3 がカルボン酸基又はスルホン酸基である化合物(V)を酸ハロゲン化物とした後、化合物(XXII)とを塩基存在下又は非存在下に反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としては例えば、塩化チオニル、塩化ホスホリル、五塩化リン、三塩化リン等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はトルエンもしくはキシレン等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はトルエンも

しくはキシレン等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0°Cから溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

尚、製造方法3に記載された各製造工程は、本製造工程以降に行う反応に支障が無い限り、製造方法1又は2におけるいずれの化合物を原料としてもよく、製造方法1又は2に記載された反応式中のいずれの工程で行ってもよい。又、製造方法3において、式(XX)の化合物は、製造方法1に記載された方法で、式(XIX)の化合物へ導くことができる。

[0053] 製造方法4



[式中、Lは脱離基を表し、 R^1 、 Y^1 、 X^1 、 Z^1 及び X^3 は前記と同義である。]

化合物(XXV)は、化合物(XXIV)とアンモニアを水溶液中、有機溶媒中、あるいは水と有機溶媒の混合溶媒中反応させることにより得ることができる。

有機溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のア

ルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジグリム等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約室温から200℃までの範囲から選択される。反応には、適宜オートクレーブ等の反応容器を用いてもよい。

化合物(XXVI)は、化合物(XXV)を用い、化合物(III)の合成と同様に反応を行うことにより得ることができる。

化合物(XXVII)は、化合物(XXVI)とナトリウムメトキシドを反応させることにより得ることができる。

- [0054] 有機溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、又はメタノール等のアルコール系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

また、化合物(XXVII)は、化合物(XXVI)を、メタノールを含むアルカリ水溶液中で処理することにより得ることができる。

アルカリ水溶液としては、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等の水溶液を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

- [0055] 化合物(XXX)は、化合物(XXVII)を用い、製造方法1における化合物(VIII)の合成と同様に反応を行うことにより得ることができる。

なお、化合物(XXV)から化合物(XXX)を製造する工程において、上記と同様の方法で、化合物(XXVIII)を合成し、化合物(XXIX)へと変換した後、化合物(XXX)を得ることもできる。

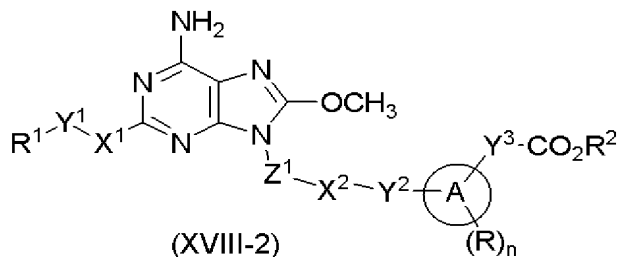
化合物(XXX)は、メタノール等の有機溶媒中トリフルオロ酢酸で処理することによって、化合物(XXXI)を得ることができる。

化合物(XXXII)は、化合物(XXXI)を用い、製造方法1における、化合物(I)からの化合物(II)の合成、又は化合物(IV)からの化合物(V)の合成と同様に反応を行うことにより得ることができる。

化合物(VIII)は、化合物(XXXII)を酸処理することにより得ることができる。

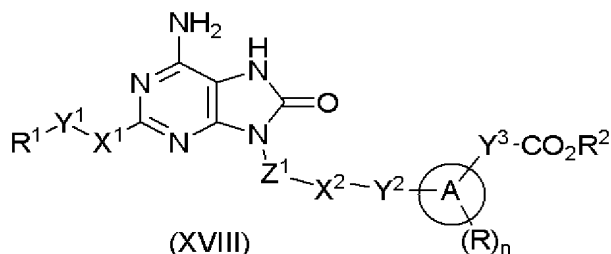
酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、又はトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、又は、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、又はメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0056] ここで用いられる化合物(XXXII)において、 X^3 が脱離基、アミノ基、水酸基、メルカプト基、カルボキシ基又はスルホン酸記を表す場合、適宜前述の製造方法3に記載の方法を用いて、化合物(XVIII-2)：



(式中、環A、n、R、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Z^1 は前記と同義である。)

で表される化合物とした後、前記のように酸処理により化合物(XVIII-2)におけるメキシ基を脱保護して化合物(XVIII)とすることができる。



(式中、環A、n、R、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Z^1 は前記と同義である。)

あるいは、化合物(XXXII)を酸処理により脱保護して化合物(VIII)の8-オキシ化合物とした後、前述の製造方法3に記載の方法を用いて化合物(XVIII)を得ることもできる。

[0057] 本発明のアデニン化合物、その中間体、又はその原料化合物が官能基を有している場合、必要に応じて、適当な工程、すなわち製造法1又は2で示された各製造方法

の途中の段階等で、当業者の常法に従い、増炭反応、置換基導入反応、又は官能基変換反応等を行うことができる。これらについては「実験化学講座(日本化学会編、丸善)」、又は「コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(VCH パブリッシャーズ, Inc、1989)」等に記載された方法等を用いることができる。増炭反応としては、例えば、エステル基を水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いてヒドロキシメチル基とした後、脱離基を導入し、シアノ基を導入する方法等が挙げられる。官能基変換反応としては、例えば、酸ハライド、スルホニルハライド等を用いてアシル化又はスルホニル化を行う反応、ハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を反応させる反応、加水分解反応、Friedel-Crafts反応やWittig反応等の炭素-炭素結合形成反応、酸化もしくは還元反応等が挙げられる。

- [0058] また、本発明の化合物、又はその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、又はオキシ基等の官能基を有している場合、必要に応じて保護、脱保護の技術を用いることができる。好適な保護基、保護する方法、および脱保護する方法としては、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)」等に詳細に記載されている。

本発明の式(1)の化合物、又はそれを製造するための中間体は当業者に公知の方法で精製することができる。例えば、カラムクロマトグラフィー(例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、もしくはイオン交換カラムクロマトグラフィー)、又は再結晶等で精製することができる。例えば、再結晶溶媒としては、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、水、又はこれらの混合溶媒等を用いることができる。その他精製方法としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)1巻等に記載された方法等を用いることができる。

- [0059] 本発明の式(1)の化合物において、1つ以上の不斉点がある場合、通常の方法に従って、その不斉点を有する原料を用いるか、又は途中の段階で不斉を導入することにより製造することができる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用い

るか、製造工程の適当な段階で光学分割などを行うことで得ることができる。光学分割法として例えば、式(1)の化合物もしくはその中間体を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、もしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、又はアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、及びこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、もしくは乳酸等のモノカルボン酸、酒石酸、o-ジイソプロピリデン酒石酸もしくはリンゴ酸等のジカルボン酸、又はカンファースルホン酸もしくはブロモカンファースルホン酸等のスルホン酸)と塩を形成させるジアステレオマー法により行うことができる。

[0060] 式(1)の化合物もしくはその中間体がカルボキシ基等の酸性官能基を有する場合は、光学活性なアミン(例えば α -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン)と塩を形成させることにより行うこともできる。

塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点までの範囲から選択される。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する際、必要に応じて冷却し収率を向上させることができる。光学活性な酸、又はアミンの使用量は、基質に対し約0.5〜約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒及びこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。また、必要に応じて光学分割した塩を通常の方法で酸又は塩基で処理しフリー体として得ることもできる。

[0061] 本発明の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩は、免疫調節剤として有用であり、免疫応答の異常を伴う疾患(例えば自己免疫疾患やアレルギー性疾患)や、免疫応答を賦活することが求められる各種感染症や癌等の疾患の治療剤又は予防剤として有用である。例えば、本発明の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩は、以下の(1)〜(8)に挙げられる疾患の治療剤又は予防剤と

して有用である:

(1)呼吸器系疾患として、喘息(気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発性喘息、薬物(例えばアスピリンやインドメタシンなどのNSAID)誘発性喘息、粉塵誘発性);間欠性、持続性、あらゆる原因による気道過敏症;慢性閉塞性肺疾患(COPD);気管支炎;感染性気管支炎;好酸球増加性の気管支炎;気腫;気管支拡張症;のう胞性線維症;サルコイドーシス;農夫肺及び関連疾患;過敏性肺炎;肺線維症;突発性線維の菌槽骨炎;突発性間質性肺炎;抗新生物療法、及び結核菌、アスペルギルス又は他の真菌感染症を含む慢性感染症に起因する線維症;肺移植による合併症;肺脈管の血管炎、血栓症及び肺高血圧に関する疾患;気道の炎症や分泌物による慢性の咳や医原性の咳の治療を含む鎮咳;薬物性もしくは血管運動神経系の鼻炎を含む、急性又は慢性の鼻炎;神経性の鼻炎や花粉症を含む永続性もしくは季節性アレルギー性鼻炎;鼻のポリープ;感冒症や呼吸器系のシンチウムウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(SARSを含む)及びアデノウイルスによる感染症を含む急性のウイルス感染;

[0062] (2)皮膚疾患として、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎やその他湿疹性皮膚炎、及び遅発性過敏反応;脂漏性皮膚炎、ヘルペス性皮膚炎、扁平苔癬や萎縮症、壊疽性膿皮症、皮膚の肉腫、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚反応の好酸球増加(症)、円形脱毛症、男性の脱毛、スウィーツ症候群、Weber-Christian症候群、多発性の紅斑;感染性もしくは非感染性の小胞炎;panniculitis;皮膚リンパ腫、非メラノーマ性の皮膚癌や他のディスプラスチック病変;固定薬疹を含む薬物誘導性の疾患;

(3)眼疾患として、眼瞼炎;永続性もしくは季節性アレルギー性結膜炎を含む結膜炎;虹彩炎;前部もしくは後部ブドウ膜炎;脈絡膜炎;自己免疫;網膜の変性や炎症を伴う疾患;交感神経性の眼炎を含む眼炎;サルコイドーシス;ウイルス、真菌もしくは細菌の感染症;

(4)性尿器の疾患として、間質性及び糸球体腎炎を含む腎炎;ネフローゼ症候群;急性及び慢性(間質性)の膀胱炎や膀胱炎やハンナー潰瘍を含む膀胱炎;急性及び慢性の尿道炎;前立腺炎;精巣上体炎;卵巣炎や卵管炎;外陰腺炎;ペーロニ病;勃

起障害(男性及び女性);

[0063] (5) 同種(異系)移植の拒絶反応として、例えば腎臓、心臓、肺、骨髄、皮膚もしくは角膜等の移植、輸血における急性及び慢性の拒絶反応;慢性の移植片-ホスト間の疾患;

(6) 自己免疫疾患として、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、全身エリテマトーデス、多発性硬化症、橋本病、Grave病、Addison病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、アンチホスホリピッド症候群、サザリー(Sazary)症候群等の自己免疫疾患;

(7) 癌疾患として、前立腺癌;乳癌;肺癌;子宮癌;膵臓癌;大腸及び結腸癌;胃癌;皮膚癌;脳腫瘍;骨髄性の癌(例えば白血病等);リンパ増殖系システムの癌(悪性リンパ腫(Hodgkin病)等);癌の転移もしくは再発;腫瘍随伴症候群;

(8) 感染症として、生殖器疣、尋常性疣贅、足底疣贅、B型肝炎、C型肝炎、ヘルペスウイルス疾患、伝染性軟属腫、痘瘡、後天性免疫不全症候群(AIDS)、CMV、VZV、リノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザウイルスもしくはパラインフルエンザウイルスによる感染症等のウイルス性疾患、結核、ハンセン氏病等の細菌性の疾患、各種真菌、カンジダ、クラミジアもしくはアスペルギルスによる感染症、クリプトコッカス髄膜炎、カリニ肺炎、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマによる感染症、リーシュマニア症等のその他感染症。

あるいは、本発明の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩は、ワクチンアジュバントとしても有用である。

[0064] 本発明の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩は、インターフェロン誘導活性、及び/又はIL-4及びIL-5産生抑制活性を示し、タイプ1ヘルパーT細胞(Th1細胞)/タイプ2ヘルパーT細胞(Th2細胞)選択的な免疫調節作用を有する薬剤として作用する。すなわち、好ましくは、Th2細胞選択的な免疫抑制作用を有するためTh2細胞を起因とする喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎もしくはアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患の治療剤もしくは予防剤として有用である。一方で、インターフェロン- α やインターフェロン- γ の誘導活性等の免疫賦活化作用を有するため、癌、B型もしくはC型肝炎ウイルス、HIVもしくはヒトパピローマウイルス

ス疾患 (HPV) 等の感染によるウイルス性疾患、細菌感染症、乾癬等の皮膚疾患等の疾患の治療剤もしくは予防剤として有用である。

[0065] 本発明の化合物は、投与形態については特に限定は無く、経口又は非経口的に投与される。経口投与用の製剤としては、例えば、カプセル剤、散剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤等を挙げることができ、非経口投与用の製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、点眼剤、直腸内投与剤、吸入剤、噴霧剤 (スプレー剤、エアゾル剤、又は吸入器もしくは通気器用カートリッジ噴霧用の水剤／懸濁剤等)、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、テープ剤、経皮パッチ製剤、湿布剤、外用散剤等を挙げることができる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、滑沢剤、安定剤、崩壊剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤、界面活性剤、防腐剤、香料等を含有することができ、2種以上の製剤用添加物を適宜用いることができる。

[0066] 経口投与用製剤のうち、乳剤及びシロップ剤等の液体製剤は、水；ショ糖、ソルビット、果糖等の糖類；ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類；ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類；p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤；ストロベリーフレーバー、ペパーミントフレーバー等のフレーバー類等の製剤用添加物を用いて製造することができる。カプセル剤、錠剤、散剤及び顆粒剤等の固形製剤は、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニット等の賦形剤；デンプン、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤；ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤；脂肪酸エステル等の界面活性剤；グリセリンなどの可塑剤等を用いて製造することができる。

非経口投与用製剤のうち、注射剤、点滴剤、点眼剤、点耳剤等の形態の液体製剤は、好ましくは滅菌された等張の液体製剤として調製できる。例えば、注射剤は塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体を用いて調製することができる。直腸内投与剤は例えばカカオ脂等の担体を用いて、通常は坐剤の形態として調製することができる。

[0067] 軟膏、クリーム剤およびゲル剤には通常0.01～10 w/w%の本発明の化合物が含ま

れ、水性又は油性基剤に好適な増粘剤及び／又はゲル化剤及び／又は溶媒を添加してもよい。例えば、該基剤としては、水及び／又は液体パラフィンなどの油又は落花生油もしくはヒマシ油などの植物油、又はポリエチレングリコールなどの溶媒が挙げられる。増粘剤及びゲル化剤としては、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、蜜蝋、カルボキシポリメチレン及びセルロース誘導体及び／又はモノステアリン酸グリセリル及び／又は非イオン性乳化剤が挙げられる。

ローション剤には通常0.01〜10 w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性又は油性基剤で処方してもよく、一般に乳化剤、安定剤、分散剤、沈殿防止剤、又は増粘剤を含んでいてもよい。

外用散剤には通常0.01〜10 w/w%の本発明の化合物が含まれ、好適な粉末基剤、例えば、タルク、乳糖、又はデンプンによって形成してもよい。

点滴薬は水性又は非水性基剤で処方してもよく、分散剤、可溶化剤、沈殿防止剤又は防腐剤を含んでいてもよい。

スプレー剤は、例えば好適な液化噴射剤を使用して、水溶液もしくは懸濁液として、又は計量用量吸入器のような加圧パックから送達されるエアゾルとして処方してもよい。

吸入に適したエアゾル剤は、懸濁液又は溶液のいずれかであってよく、一般に本発明の化合物およびフルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボン又はそれらの混合物などの適切な噴射剤、特にヒドロフルオロアルカン、特に1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロ-n-プロパン又はそれらの混合物を含む。エアゾル剤は所望により界面活性剤、例えばオレイン酸又はレシチンおよび共溶媒、例えばエタノールなどの当技術分野で十分公知のさらなる調剤賦形剤を含んでもよい。

吸入器もしくは通気器で用いられる、例えばゼラチンのカプセル又はカートリッジは、本発明で用いられる化合物を吸入するための粉末混合物および乳糖又はデンプンなどの好適な粉末基剤を含有して処方してもよい。それぞれのカプセル又はカートリッジには通常20 μ g〜10 mgの本発明の化合物が含まれる。又は別法として、本発

明で用いられる化合物は乳糖などの賦形剤を伴わずに提供してもよい。

[0068] 本発明の8-オキソアデニン化合物は、局所投与用製剤として非経口で投与することが好ましい。すなわち、好適な製剤例としては、軟膏、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、テープ剤、経皮パッチ製剤、湿布剤、スプレー剤、エアゾル剤、又は吸入器もしくは通気器用カートリッジ噴霧用の水剤／懸濁剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、外用散剤等が挙げられる。

発明の局所投与用薬剤中、本発明に用いられる有効化合物の割合は、製造される製剤の形態にもよるが、一般に0.001〜10重量％であり、好ましくは0.005〜1％である。また、吸入又は通気用散剤において用いられる割合は、0.1〜5％の範囲内である。

。

エアゾル剤は好ましくは、それぞれの計量用量又はエアゾルの「ひと吹きの量」には、本発明で用いられる化合物が20 μ g〜2000 μ g、好ましくは約20 μ g〜500 μ g含まれる。投与は1日に1回又は1日に数回、例えば2、3、4又は8回でよく、例えば各回1、2又は3用量を与える。

本発明の8-オキソアデニン化合物、好ましくは式(1)においてR²が水素原子以外を表す化合物、それらの互変異性体、又はその薬学上許容される塩は、局所投与された場合、投与組織で薬効を示すが、生体内の酵素により、実質的に薬効が減弱した別の化合物(分解物)に変換され、全身性の薬理学的活性を示さないことを特徴とする局所投与用薬剤としても有用である。ここで薬効とは、化合物の薬理学的活性を表し、具体的には、インターフェロン誘導活性、IL-4産生阻害活性、及び／又はIL-5産生阻害活性等が挙げられる。

好ましくは、分解物は親化合物よりも10倍、より好ましくは100倍、さらに好ましくは1000倍薬効が減弱している。

[0069] 該薬理学的活性は、当業者に公知の任意の評価試験で測定することができ、好ましくは、in vitro 評価試験で測定することができる。具体的な測定方法としては、Method in ENZYMOLOGY(アカデミックプレス)等に記載されている方法、市販のELISAキット(例えば、AN'ALYSA(Immunoassay System)等)を用いる方法、又は本明細書実施例に記載されている方法等が挙げられる。

例えば、インターフェロン誘導活性を、ラット脾細胞を用いたバイオアッセイで測定し、親化合物(本発明の化合物)とその分解物について同一濃度でのインターフェロン産生量(IU/ml)を比較することができる。また、一定のインターフェロン産生能力を示す親化合物及びその分解物の薬物濃度を比較することもできる。

また、薬理学的活性として、インターフェロン誘導活性等に基づく生体内における生体内作用が挙げられる。該生体内作用としては、免疫賦活作用、インフルエンザ様症状等が挙げられる。免疫賦活作用としては、ナチュラルキラー(NK)細胞等の細胞障害活性を誘導すること等が挙げられ、インフルエンザ様症状としては、発熱等が挙げられる。発熱とは、哺乳動物における体温の上昇を表し、例えば、ヒトでは平熱以上に体温が上昇することを表す。

[0070] 局所投与の方法としては特に限定は無いが、鼻腔、肺胞もしくは気道に対して投与する場合には通気又は吸入による投与方法、皮膚に対して投与する場合には皮膚への塗布による投与、経眼的に投与する場合には点眼による投与等が挙げられる。好ましくは、通気又は吸入による投与方法が挙げられる。

本発明の局所投与用薬剤が、局所投与された場合、ヒト又は動物の血中等で分解されて分解物となることは、例えば、in vitro 評価試験において、血清中、又は肝S9中での半減期によっても確認することができる。in vitro 評価試験において本発明の化合物の半減期を決定する試験法については公知である。

本発明の化合物は、in vitro 評価試験において、肝S9中で代謝され、その半減期が好ましくは60分以内、より好ましくは30分以内、さらに好ましくは10分以内である。また、本発明の化合物は、血清中で代謝され、その半減期が好ましくは60分以内、より好ましくは30分以内、さらに好ましくは10分以内である。

上記「分解物」としては、式(1)において R^2 が水素原子である化合物が挙げられる。

[0071] 本発明の化合物の、肝S9中の半減期の測定方法は以下のとおりである。すなわち、本発明の化合物を肝S9溶液に添加し、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で、5分〜2時間インキュベートする。一定時間ごとに、肝S9溶液中に残存する本発明の化合物量をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)等で定量することにより消失速度定数を求め、半減期を算出する。具体的には実施例に記載された方法が挙げられる。

ここで肝S9とは、哺乳動物の肝臓を生理食塩水、シュウクロース溶液、KCl溶液等の水溶液中でホモジネートした後、9000xgで遠心分離しその上清画分を集めたものを表す。ここで水溶液は、通常肝臓に対して2〜4倍量用いる。哺乳動物としては、ヒト、イヌ、ウサギ、モルモット、マウス、又はラット等が挙げられる。肝S9は、適宜緩衝液等で希釈して用いることができる。

[0072] 本発明の化合物の、血清中半減期の測定方法は以下のとおりである。すなわち、本発明の化合物を血清溶液に添加し、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で、5分〜2時間インキュベートする。一定時間ごとに、血清溶液中に残存する本発明の化合物量をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)等で定量することにより消失速度定数を求め、半減期を算出する。

ここで血清とは、血液から血球や血液凝固因子を遠心分離等により除去した上清画分を表し、適宜緩衝液等で希釈して用いることができる。

本発明は更に、式(1)で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩、又は式(1)で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物を、本明細書に記載された疾患の治療のために、逐次もしくは同時に、1又は複数の他の治療剤と組み合わせて投与する、併用療法を包含する。

特に、炎症性疾患、COPD、喘息及びアレルギー性鼻炎の治療には、抗TNFモノクローナル抗体(例えばレミケード、CDP-870及びアダリムマブ)やTNF受容体イムノグロブリン分子(例えばエンブレル)等のTNF- α 阻害剤;局所もしくは全身に投与される非選択的シクロオキシゲナーゼ:COX-1/COX-2阻害剤(例えばピロキシカム、ジクロフェナック、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン及びイブプロフェン等のプロピオン酸類、メフェナム酸等のフェナメイト、インドメタシン、スリンダック、アザプロパゾン、フェニルブタゾン等のピラゾロン、アスピリン等のサリチル酸塩)、COX-2阻害剤(例えばメロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルマロコキシブ、パレコキシブ及びエトリコキシブ);グルココルチコイド(局所、経口、筋肉内、静脈内あるいは関節内投与される);メトトレキセート、レフルノミド;ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、アウラノフィン又は他の非経口もしくは経口の金製剤等が挙げられる。

[0073] 本発明はまた、本発明の化合物と、ロイコトリエン生合成阻害剤、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤又は5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) アンタゴニストとの併用を包含する。例えば、ジロイトン;ABT-761;フェンロイトン;テボキサリン;Abbott-79175;Abbott-85761;N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド;2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン;ゼネカZD-2138などのメキシテトラヒドロピラン;SB-210661;L-739010等のピリジニル-置換-2-シアノナフタレン化合物;L-746530等の2-シアノキノリン化合物;MK-591、MK-886及びBAY-X-1005等のインドール及びキノリン、

本発明はまた、本発明の化合物と、以下の群から選択される、ロイコトリエン(LT)B₄、LTC₄、LTD₄、LTE₄の受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する:

L-651392等のフェノチアジン化合物;CGS-25019等のアミノ化合物;オンタゾラスト等のベンゾキサミン;BIIL284/260等のベンゼンカルボキシイミダミド;及びザフィルカスト、アブルカスト、モンテルカスト、プラナルカスト、バルカスト(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(CGP45715A)及びBAY-X-7195等の化合物。

[0074] 本発明はまた、本発明の化合物及びテオフィリンやアミノフィリンを含むメチルキサンチン等のホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤;PDE4阻害剤を含む選択的なPDEイソエンザイム、PDE4Dのアイソフォーム、及びPDE5阻害剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、経口又は局所で投与される、本発明の化合物と、例えば、セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリヴァスチン、テルフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、レボカバスチン、クロロフェニラミン、プロメタジン、シクリジン、及びミゾラスチン等のヒスタミンH₁受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、胃腸を保護するヒスタミンタイプ2受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、ヒスタミンタイプ4受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、プロピルヘキセドリン、フェニルエフリン、フェニ

ルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩、トラマゾリン塩酸塩、及びエチルノルエピネフリン塩酸塩等の、 α -1/ α -2アドレナリン受容体アゴニスト、血管を収縮させる交感神経刺激剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、アトロピン、ヒオシン、グリコピロレート、イプラトロピウムブロミド；チオトロピウムブロミド；オキシトロピウムブロミド；ピレンゼピン；及びテレンゼピン等のムスカリン受容体(M1、M2及びM3)アンタゴニストを含む抗コリン剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、イソプレナリン、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、ビトールテロールメシレート及びピルブテロール等の、 β -アドレナリン受容体アゴニスト(β 受容体サブタイプ1〜4を含む)剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、ナトリウムクロモグリケートやネドクロミルソディウム等の、クロモンとの併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、インスリン様成長因子タイプ1(IGF-1)ミミックとの併用療法を包含する。

[0075] 本発明はまた、本発明の化合物と、フルニソリド、トリアムシノロン アセトニド、ベクロメタゾン ジプロピオネート、ブデソニド、フルチカゾンプロピオネート、シクレソニド及びモメタゾンフロエート等の吸入グルココルチコイド等との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、すなわち、ストロメリシン、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、アグウリカナーゼ、特にコラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-8)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメリシン-1(MMP-3)、ストロメリシン-2(MMP-10)、ストロメリシン-3(MMP-11)、MMP-9及びMMP-12等との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10及びCCR11(CCファミリー)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4及びCXCR5(C-X-Cファミリー)；CX3CR1等のC-X3-Cファミリーのアンタゴニスト等の、ケモカイン受容体の制御剤との併用療法を

包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、サイトカインもしくはサイトカインシグナル伝達経路上で作用する薬剤を含むサイトカイン機能制御剤、例えば α -、 β -及び γ -インターフェロン、IL1-15を含むインターロイキン(IL)、及びインターロイキンアンタゴニスト又は阻害剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、イムノグロブリン(Ig)、イムノグロブリン製剤、抗IgE抗体(オマリズマブ)などのIg機能を制御する抗体やアンタゴニストとの併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、サリドマイド及びその誘導体、レチノイド、ジトラノール及びカルシポトリオール等の全身もしくは局所に投与される抗炎症剤との併用療法を包含する。

[0076] 本発明はまた、本発明の化合物と、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、 β -ラクタム、フルオロキノロン、及び吸入アミノグリコシド等の抗菌剤;及び、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン;ザナマビル、オセルタマビル;インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル及びサクイナビルなどの酵素阻害剤;ディダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタビン、ジドブジン等の核酸逆転写酵素阻害剤;ネビラピンやエファビレン等の非核酸逆転写酵素阻害剤等の抗ウイルス剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、ガン治療用の薬剤として知られているものとの併用療法を包含する。好ましい薬剤としては以下のものが挙げられる:

(i) 抗増殖性薬剤/抗腫瘍剤及びその組み合わせであって、腫瘍の治療剤として使われているもの。例えば、アルキル化剤(例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、及びニトロソウレア);抗代謝剤(例えば5-フルオロウラシルやテガファーのようなフルオロピリミジン、ラルタイトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレア、ゲムシタビン及びパクリタキセル等のアンチフォレート);抗腫瘍性抗生物質(例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、及びミスラマイシン等のアンストラ

サイクリン);抗有糸分裂剤(例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン及びビノレルビン等のビンカアルカロイド、タキソールやタキソトール等のタキソイド);及びトポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エトポシドやテニポシド等のエポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン、及びカンプトテシン)、

(ii) 抗エストロゲン剤(例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン及びヨードキシフェンなど)、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター(例えばフルベストラン)、抗アンドロゲン剤(例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、及びシプロテロンアセテート)、LHRHアンタゴニストもしくはLHRHアゴニスト(例えばゴセレリン、リュープロレリン及びブセレリン)、プロゲステゲン(例えばメゲストロールアセテート)、アロマターゼ阻害剤(例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール及びエキセメスタン)及び 5α -レダクターゼ阻害剤(例えばフィナステリド)等の細胞増殖抑制剤、

[0077] (iii) がん細胞の浸潤を阻害する薬剤(例えばマリマスタット等のメタロプロテアーゼ阻害剤やウロキナーゼプラスミノゲン活性化受容体の機能の阻害剤)

(iv) 成長因子の機能阻害剤、例えば成長因子抗体、成長因子受容体抗体(例えば抗erbB2抗体トラスツズマブ及び抗erbB1抗体セツキシマブ[C225])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、及びセリン/スレオリンキナーゼ機能阻害剤;例えば、上皮細胞増殖因子の阻害剤(例えばN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(Gefitinib、AZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(erlotinib、OSI-774)及び6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルフォリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(CI1033)等のEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤);例えば血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤;及び肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤

(v) 血管新生阻害剤、例えば血管内皮細胞増殖因子の効果を阻害するもの(例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ、国際公開パンフレット:WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856、及びWO98/13354に開示された化合物)、及び他のメカニズムで作用する化合物(例えば、リノミド、インテグリン $\alpha_v \beta_3$ 及びアンジオスタ

チン機能阻害剤)

(vi) コンプレタスタチンA4や国際公開パンフレット:WO99/02166号、WO00/40529号、WO00/41669号、WO01/92224号、WO02/04434号及びWO02/08213号に開示された化合物等の血管損傷(vascular damaging agents)剤、

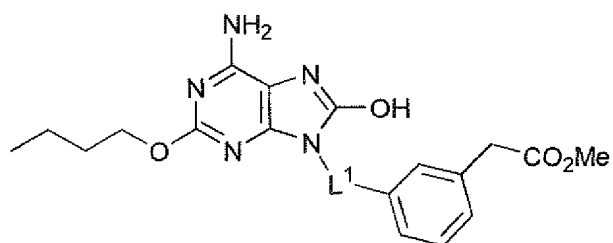
[0078] (vii) アンチセンス療法、例えばISIS2503などの、上記のターゲットに対するアンチセンス、抗-ras アンチセンス、

(viii) 遺伝子療法、例えば、異常p53や異常BRCA1もしくはBRCA2等の異常遺伝子を交換するアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ又は細菌ニトロリダクターゼ酵素を用いるなどのGDEPT(Gene-directed enzyme pro-drug therapy)のアプローチ、多剤耐性遺伝子療法等の、化学療法や放射線療法に対する患者のトレランスを増強させるアプローチ、及び

(ix) 免疫療法のアプローチ、例えば、インターロイキン2、インターロイキン4又はGranulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor(M-CSF)等のサイトカインを暴露するex-vivo、in-vivoでの患者の癌細胞への免疫を増強するためのアプローチ、T細胞アナージーを減少させるアプローチ、サイトカインを暴露した樹状細胞などの免疫細胞を移植するアプローチ、サイトカインを暴露した腫瘍細胞株を用いるアプローチ、及び抗イディオティピック抗体を用いるアプローチなど。

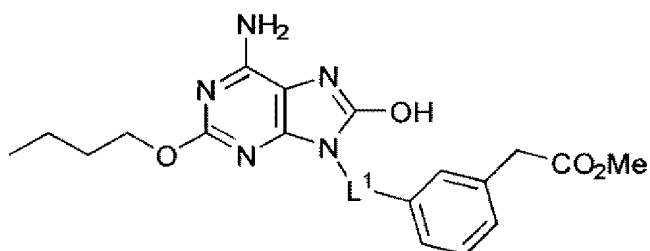
[0079] 以下の表1～表29に本発明の化合物を例示するが、本発明はこれに限定されるものではない。また、以下の表1～表29において、化合物の構造式を、便宜上8-ヒドロキシ型で表記しているが、8-オキシ型と区別されるものではない。

表1



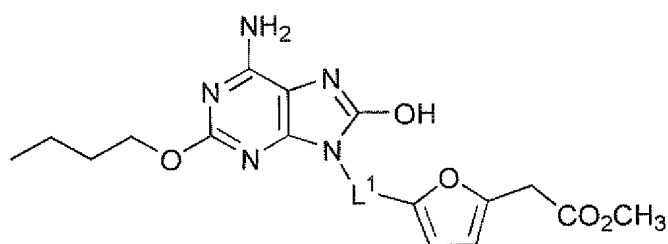
$-L^1-$	$-L^1-$	$-L^1-$
$-(CH_2)_3O-$	$-(CH_2)_2NH-$	$-(CH_2)_2NH SO_2 (CH_2)_2-$
$-(CH_2)_4O-$	$-(CH_2)_3NH-$	$-(CH_2)_3NH SO_2 CH_2-$
$-(CH_2)_2OCH_2-$	$-(CH_2)_4NH-$	$-(CH_2)_2NCH_3 SO_2 CH_2-$
$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2NHCH_2-$	$-(CH_2)_2NHCONH-$
$-(CH_2)_3OCH_2-$	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_3NHCONH-$
$-(CH_2)_2S-$	$-(CH_2)_3NHCH_2-$	$-(CH_2)_2NHCSNH-$
$-(CH_2)_3S-$	$-(CH_2)_2N(CH_3)-$	$-(CH_2)_3NHCSNH-$
$-(CH_2)_4S-$	$-(CH_2)_3N(CH_3)-$	$-(CH_2)_4NHCSNH-$
$-(CH_2)_2SCH_2-$	$-(CH_2)_4N(CH_3)-$	$-CH_2CO-$
$-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$	$-(CH_2)_2CO-$
$-(CH_2)_3SCH_2-$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-$	$-(CH_2)_3CO-$
$-(CH_2)_2SO_2-$	$-(CH_2)_2NHCO-$	$-(CH_2)_4CO-$
$-(CH_2)_3SO_2-$	$-(CH_2)_3NHCO-$	$-CH_2COCH_2-$

[0080] 表2



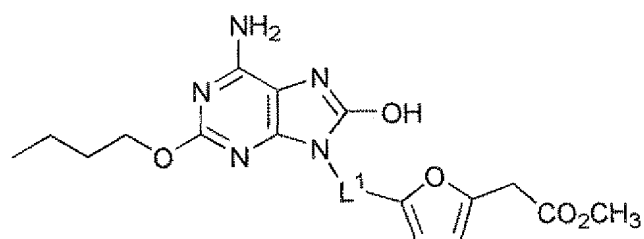
$-L^1-$	$-L^1-$	$-L^1-$
$-(CH_2)_4SO_2-$	$-(CH_2)_4NHCO-$	$-CH_2CO(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2SO_2CH_2-$	$-(CH_2)_2NHCOCH_2-$	$-(CH_2)_2COCH_2-$
$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$	$-(CH_2)_2CO(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_3SO_2CH_2-$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CO-$	$-CH_2CONH-$
$-(CH_2)_2SO_2NH-$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-$	$-(CH_2)_2CONH-$
$-(CH_2)_3SO_2NH-$	$-(CH_2)_4N(CH_3)CO-$	$-(CH_2)_3CONH-$
$-(CH_2)_4SO_2NH-$	$-(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2-$	$-CH_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2-$	$-(CH_2)_2NHCO_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2NH SO_2-$	$-CH_2CON(CH_3)-$
$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$	$-(CH_2)_3NH SO_2-$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)-$
$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)-$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)-$
$-(CH_2)_3SO_2N(CH_3)-$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2-$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2-$
$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)CH_2-$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2-$	$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_3SO_2N(CH_3)CH_2-$	$-(CH_2)_2NH SO_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2-$

[0081] 表3



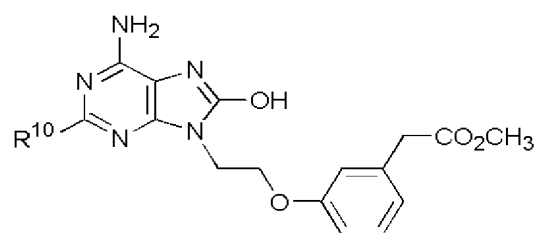
$-L^1-$	$-L^1-$	$-L^1-$
$-(CH_2)_2O-$	$-(CH_2)_2NH-$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2-$
$-(CH_2)_3O-$	$-(CH_2)_3NH-$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2-$
$-(CH_2)_4O-$	$-(CH_2)_4NH-$	$-(CH_2)_2NHCONH-$
$-(CH_2)_2OCH_2-$	$-(CH_2)_2NHCH_2-$	$-(CH_2)_3NHCONH-$
$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2NHCSNH-$
$-(CH_2)_3OCH_2-$	$-(CH_2)_3NHCH_2-$	$-(CH_2)_3NHCSNH-$
$-(CH_2)_2S-$	$-(CH_2)_2N(CH_3)-$	$-(CH_2)_4NHCSNH-$
$-(CH_2)_3S-$	$-(CH_2)_3N(CH_3)-$	$-CH_2CO-$
$-(CH_2)_4S-$	$-(CH_2)_4N(CH_3)-$	$-(CH_2)_2CO-$
$-(CH_2)_2SCH_2-$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$	$-(CH_2)_3CO-$
$-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-$	$-(CH_2)_4CO-$
$-(CH_2)_3SCH_2-$	$-(CH_2)_2NHCO-$	$-CH_2COCH_2-$
$-(CH_2)_2SO_2-$	$-(CH_2)_3NHCO-$	$-CH_2CO(CH_2)_2-$

[0082] 表4



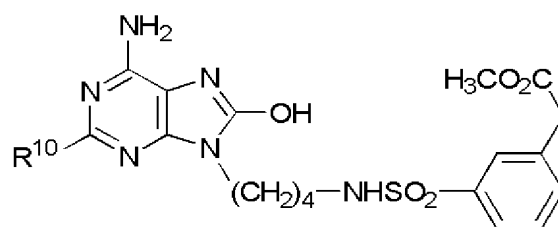
$-L^1-$	$-L^1-$	$-L^1-$
$-(CH_2)_3SO_2-$	$-(CH_2)_4NHCO-$	$-(CH_2)_2COCH_2-$
$-(CH_2)_4SO_2-$	$-(CH_2)_2NHCOCH_2-$	$-CH_2CONH-$
$-(CH_2)_2SO_2CH_2-$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$	$-(CH_2)_2CONH-$
$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CO-$	$-(CH_2)_3CONH-$
$-(CH_2)_3SO_2CH_2-$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-$	$-CH_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_2SO_2NH-$	$-(CH_2)_4N(CH_3)CO-$	$-(CH_2)_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_3SO_2NH-$	$-(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2-$	$-CH_2CONCH_3-$
$-(CH_2)_4SO_2NH-$	$-(CH_2)_2NHCOOCH_2-$	$-(CH_2)_2CONCH_3-$
$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2-$	$-(CH_2)_2NHOSO_2-$	$-(CH_2)_3CONCH_3-$
$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_3NHOSO_2-$	$-CH_2CONCH_3CH_2-$
$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$	$-(CH_2)_4NHOSO_2-$	$-CH_2CONCH_3(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)-$	$-(CH_2)_2NHOSO_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CONCH_3CH_2-$
$-(CH_2)_3SO_2N(CH_3)-$	$-(CH_2)_2NHOSO_2(CH_2)_2-$	
$-(CH_2)_4SO_2N(CH_3)-$	$-(CH_2)_3NHOSO_2CH_2-$	
$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)CH_2-$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$	
$-(CH_2)_3SO_2N(CH_3)CH_2-$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2-$	

[0083] 表5



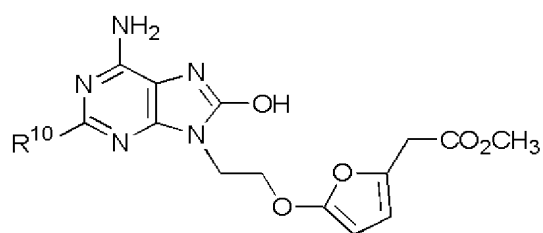
$-R^{10}$	$-R^{10}$	$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2CH_3$	$-S(CH_2)_2CH_3$	$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_4CH_3$	$-S(CH_2)_3CH_3$	$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_2OH$	$-S(CH_2)_2OH$	$-NH(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3OH$	$-S(CH_2)_3OH$	$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-S(CH_2)_4OH$	$-NCH_3(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-S(CH_2)_3OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$
	$-(CH_2)_3CH_3$	
	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	

[0084] 表6



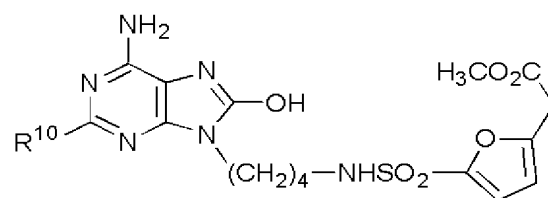
$-R^{10}$	$-R^{10}$	$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2CH_3$	$-S(CH_2)_2CH_3$	$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_4CH_3$	$-S(CH_2)_3CH_3$	$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_2OH$	$-S(CH_2)_2OH$	$-NH(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3OH$	$-S(CH_2)_3OH$	$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-S(CH_2)_4OH$	$-NCH_3(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-S(CH_2)_3OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$
	$-(CH_2)_3CH_3$	
	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	

[0085] 表7



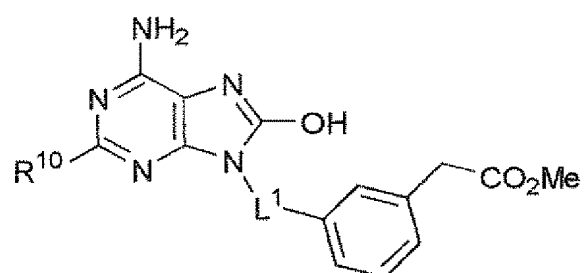
$-R^{10}$	$-R^{10}$	$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2CH_3$	$-S(CH_2)_2CH_3$	$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-S(CH_2)_3CH_3$	$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_2OH$	$-S(CH_2)_2OH$	$-NH(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3OH$	$-S(CH_2)_3OH$	$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-S(CH_2)_4OH$	$-NCH_3(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-S(CH_2)_3OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$
	$-(CH_2)_3CH_3$	
	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	

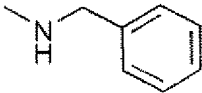
[0086] 表8



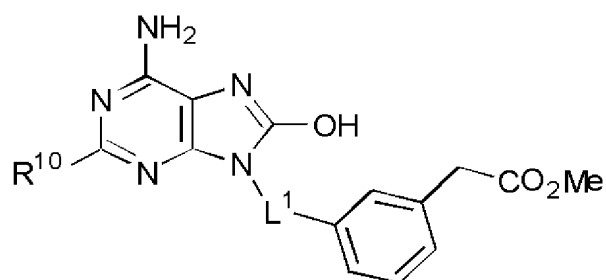
$-R^{10}$	$-R^{10}$	$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2CH_3$	$-S(CH_2)_2CH_3$	$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-S(CH_2)_3CH_3$	$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_2OH$	$-S(CH_2)_2OH$	$-NH(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3OH$	$-S(CH_2)_3OH$	$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-S(CH_2)_4OH$	$-NCH_3(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-S(CH_2)_3OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$
	$-(CH_2)_3CH_3$	
	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	

[0087] 表9



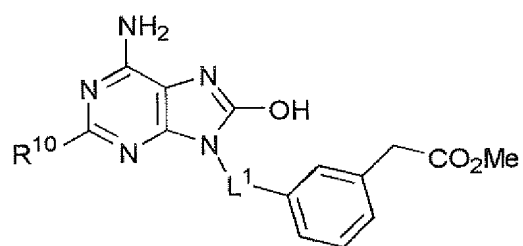
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3O-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4O-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3OCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2S-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3S-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3SCH_2-$
	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2-$

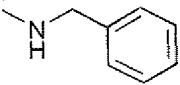
[0088] 表10



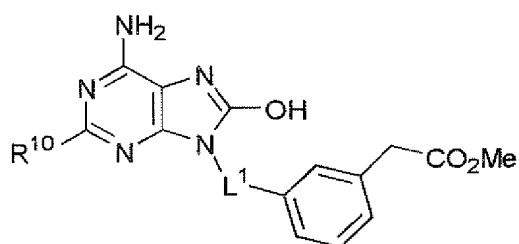
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2SO_2NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NH-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$
	$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3-$

[0089] 表11



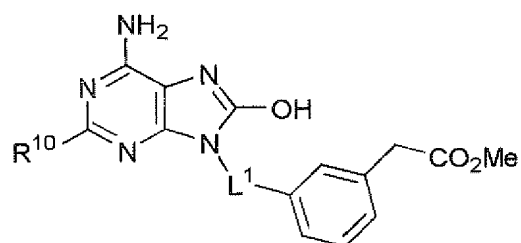
$-R^{10}-$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NCH_3-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NH-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_3NHCH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2NCH_3-$
	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NCH_3-$

[0090] 表12



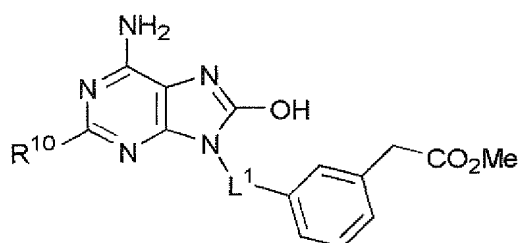
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4NHCO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOCH_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CO-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)CO-$
	$-(CH_2)_2NHCO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2-$

[0091] 表13



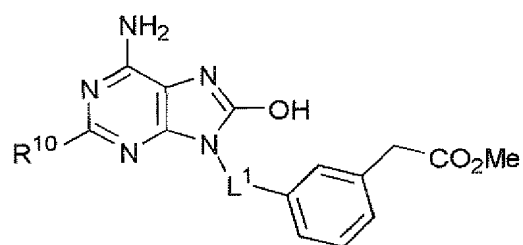
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOOCH_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3NHSO_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NHSO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2NHCONH-$
	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCONH-$

[0092] 表14



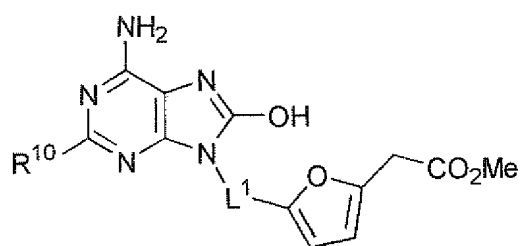
$-R^{10}-$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCSNH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHCSNH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4NHCSNH-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3CO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4CO-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2COCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CO(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2COCH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2CO(CH_2)_2-$
	$-CH_2CO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-CH_2CONH-$

[0093] 表15



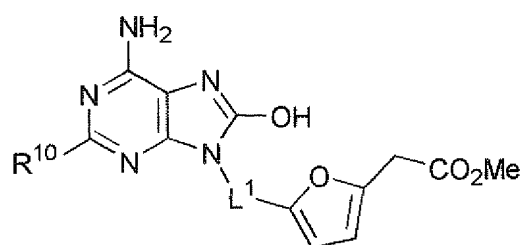
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CONH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CONH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-CH_2CON(CH_3)-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2-$
	$-(CH_2)_3CONH-$

[0094] 表16



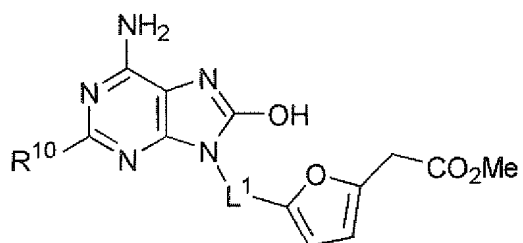
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3O-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4O-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3OCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2S-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3S-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3SCH_2-$
	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2-$

[0095] 表17



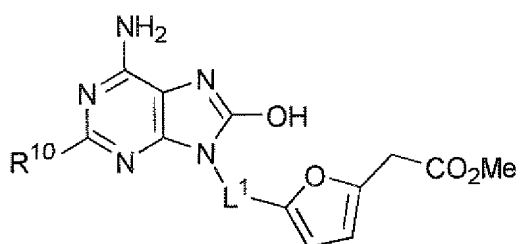
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2SO_2NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NH-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$
	$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3-$

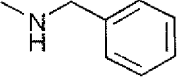
[0096] 表18



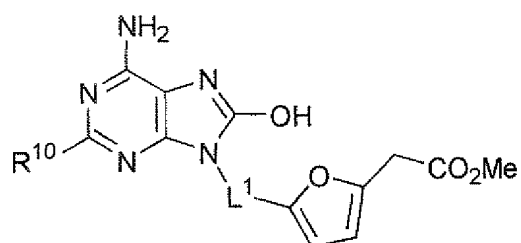
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NCH_3-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NH-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_3NHCH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2NCH_3-$
	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NCH_3-$

[0097] 表19



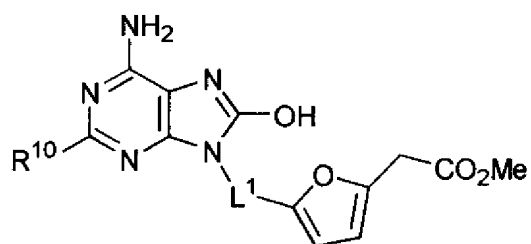
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4NHCO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOCH_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CO-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)CO-$
	$-(CH_2)_2NHCO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2-$

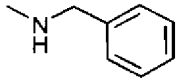
[0098] 表20



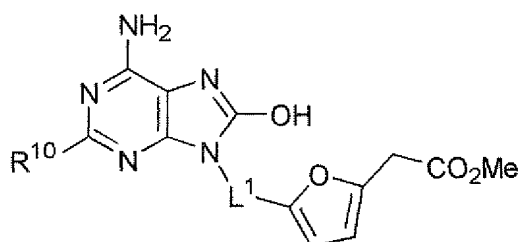
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOOCH_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHOSO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3NHOSO_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHOSO_2(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NHOSO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2NHCONH-$
	$-(CH_2)_2NHOSO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCONH-$

[0099] 表21



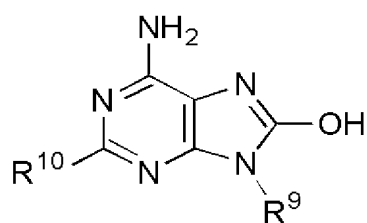
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCSNH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHCSNH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4NHCSNH-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3CO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4CO-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2COCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CO(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2COCH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2CO(CH_2)_2-$
	$-CH_2CO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-CH_2CONH-$




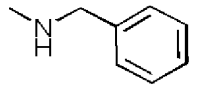


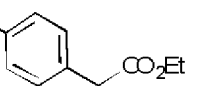
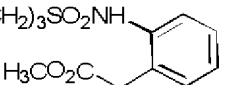
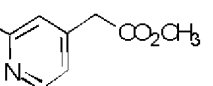

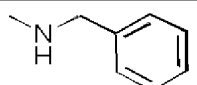
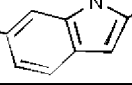

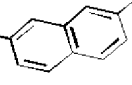
[0100] 表22

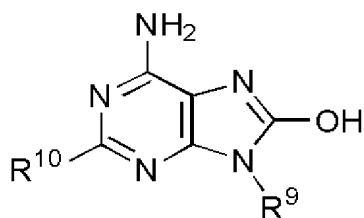





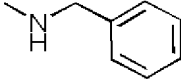






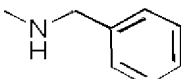


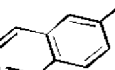
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CONH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CONH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-CH_2CON(CH_3)-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2-$
	$-(CH_2)_3CONH-$

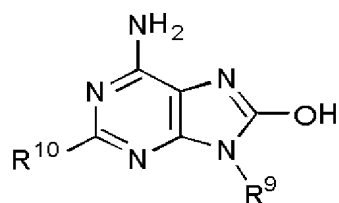
[0101] 表23




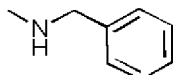






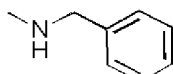


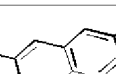


$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2$ -  - $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2$ -  - CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2$ -  - CH_2CO_2R
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NH$ - 
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH$ - 
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NH$ - 
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2$ -  - CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)$ -  - $CH_2CO_2CH_3$

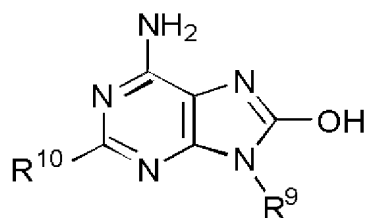





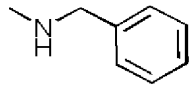



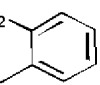


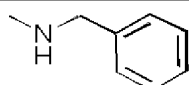
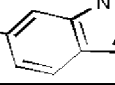

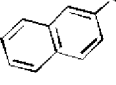
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3O$ -  - $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4O$ -  - CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2$ -  - CH_2CO_2R
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3OCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2S$ -  - CH_2CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3S$ -  - H_3CO_2C
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2S(CH_2)_2$ -  - CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SCH_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2$ -  - $CH_2CO_2CH_3$

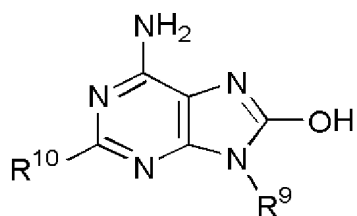





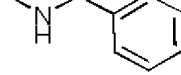



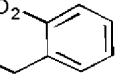


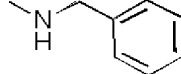
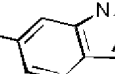

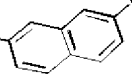
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SON(CH_3)-$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2N(CH_3)-$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)CH_2-$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$  CH_2CO_2Et
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NH-$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NH-$  CH_2CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4NH-$  H_3CO_2C-
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCH_2-$  $CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3NHCH_2-$  CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)-$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)-$  $CH_2CO_2CH_3$

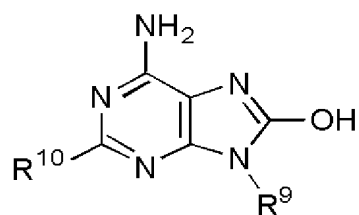
[0104] 表26




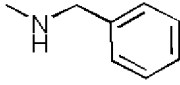

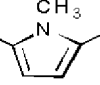
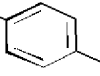

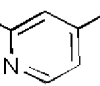

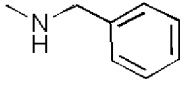


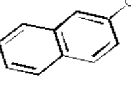


$-R^{10}$	$-R^9$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)-$  $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  CO_2Et
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
	$-(\text{CH}_2)\text{NHCO}-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Pr}$
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NHCO}-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_2-$  $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_2-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$  CO_2CH_3
$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2-$  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$

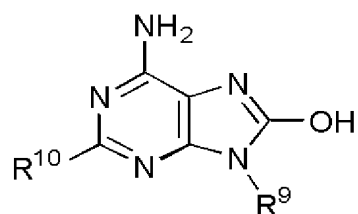





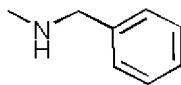

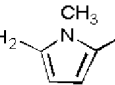
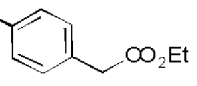
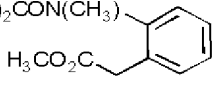
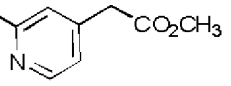
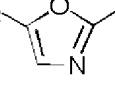
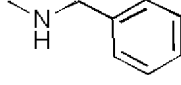
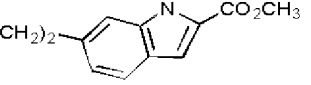

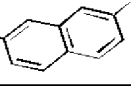
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCOO$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3NHSO_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2NHSO_2$  CH_2CO_2Pr
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2(CH_2)_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHSO_2CH_2$  CH_2CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2$  H_3CO_2C
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2$  CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHCONH$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHCONH$  $CH_2CO_2CH_3$



$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCSNH-$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCSNH-$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4NHCSNH-$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-CH_2CO-$  $-CH_2CO_2R$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO-$  $-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CO-$  $-CH_2CO_2Et$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4CO-$  H_3CO_2C-
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2COCH_2-$  $-CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CO(CH_2)_2-$  $-CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2COCH_2-$  $-CO_2CH_3$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO(CH_2)_2-$  $-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CONH-$  $-CH_2CO_2CH_3$

[0107] 表29



$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2CONH$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CONH$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3CONH$  CH_2CO_2Pr
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CON(CH_3)$ 
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)$ 
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)$ 
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2$ 
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CONH$  $CH_2CO_2CH_3$

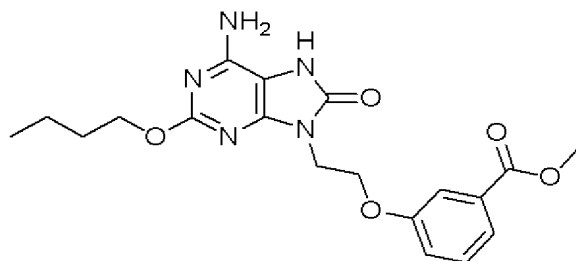
実施例

[0108] 以下に実施例及び参考例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。また、以下の実施例において、化合物の構造式を、便宜上8-ヒドロキシ型で表記する場合があるが、8-オキソ型と区別されるものではない。

特に方法を述べない場合、有機溶液は硫酸マグネシウムで乾燥した。RPHPLC とは、Waters Symmetry C8、Xterra、又は Gemini カラムを用い、移動相としてアセトニトリルと酢酸アンモニウム、アンモニア又はトリフルオロ酢酸のいずれかの水溶液を適宜用いる分取高速液体クロマトグラフィーのことである。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルを用いて行った。

[0109] 実施例1

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine)の合成



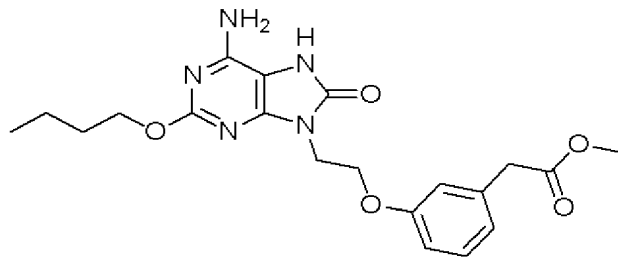
参考例2で得られた2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン(400 mg, 1.04 mmol)のクロロホルム溶液(10 ml)に酢酸ナトリウム283mg(1.56 mmol)を加えた後、臭素(78 μ l, 1.56 mmol)を氷冷下滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム(1 ml)、飽和チオ硫酸ナトリウム(2 ml)を加えて、10分間攪拌した後、反応溶液を水で希釈し、クロロホルム(メタノール 5 %)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ブロモ体を得た。得られたブロモ体にメタノール(10 ml)、2.5規定水酸化ナトリウム(16 ml)を加え、85°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、濃塩酸で酸性とした後、減圧濃縮した。残渣に水を加え、沈殿物を濾取し、メタノール(15 ml)、濃硫酸(300 μ l)を加え、85°Cで2.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウ

ムで中和後、析出した固体を濾取し、白色固体として215 mg (0.54 mmol)の標記化合物を得た。収率52 %。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.89 (1H, brs), 7.53 (1H, dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 7.8, 8.2$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 1.6, 2.4$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz), 6.43 (2H, brs), 4.36–4.34 (2H, m), 4.08–4.04 (4H, m), 3.82 (3H, s), 1.63–1.60 (2H, m), 1.40–1.35 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0110] 実施例2

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

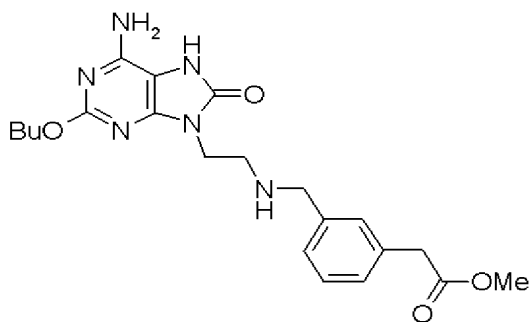


参考例3で得られた2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン160mg (0.40mmol)から実施例1と同様の方法で、白色固体として49 mg (0.12 mmol)の標記化合物を得た。収率 29 %。

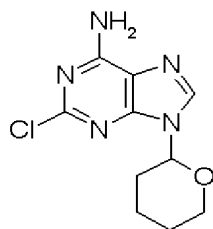
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.90 (1H, s), 7.20 (1H, td, $J = 1.5, 7.4$ Hz), 6.84–6.81 (3H, m), 6.43 (2H, brs), 4.24 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.61 (2H, s), 3.59 (3H, s), 1.66–1.61 (2H, m), 1.39–1.35 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0111] 実施例2-1

メチル[3-({[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート



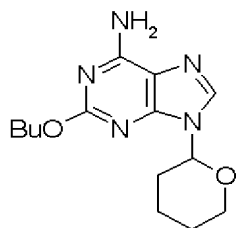
(i) 2-クロロ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン



2,6-ジクロロ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン(55g)を 7N アンモニア-メタノール溶液に溶解し、密封されたフラスコ中100℃ で 6時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し一晩放置した後、濾過し、標記化合物を得た。収量 40g、80%。

^1H NMR δ (CDCl_3) 8.02 (1H, s), 5.94 (2H, bs), 5.71 (1H, dd), 4.15–4.22 (1H, m), 3.75–3.82 (1H, m), 1.27–2.12 (6H, m).

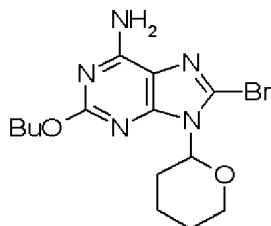
(ii) 2-ブトキシ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン



工程(i)で得られた化合物(40g)を19%ブトキシナトリウム-ブタノール溶液に溶解し、6時間加熱還流した。得られた懸濁液を室温まで冷却した後、水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をイソヘキサンとジエチルエーテルの混合溶媒に溶解させ、結晶化後、濾取し、標記化合物を得た。収量 19g、64%。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.87 (1H, s), 5.56–5.68 (3H, m), 4.31–4.35 (2H, t), 4.14–4.17 (1H, m), 3.76–3.80 (1H, m), 1.49–2.08 (10H, m), 0.98 (3H, t).

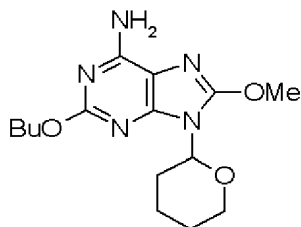
(iii) 8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン



工程(ii)で得られた化合物(30g)をジクロロメタン(200ml)に溶解し、室温で攪拌しながらN-ブロモスクシンイミド(27g)を少しずつ加え、室温で一晩攪拌した。20%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、分離した水層をジクロロメタンで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。得られた溶液をシリカゲルに通して濾過し、減圧下濃縮した。残渣をイソヘキサンとジエチルエーテルの混合溶媒に溶解させ、結晶化後、濾取し、26 gを得た。濾液は濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:イソヘキサン)により精製し、2.5gを得た。合わせて黄色固体として標記化合物が得られた。収量 28.5g、75%；mp 148–150°C。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 5.59–5.64 (3H, m), 4.32 (2H, m), 4.17 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.13 (1H, d), 1.48–1.83 (8H, m), 0.98 (3H, t).

(iv) 2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン

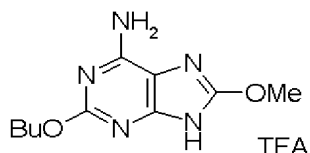


窒素雰囲気下、メタノール(400ml)にナトリウム(3.7g)を加えた。得られた溶液に工程(iii)で得られた化合物(28.5g)を加え、65°Cで9時間加熱した。反応液を減圧下濃

縮し、水 (500ml) を加えた。分離した水層を酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。残渣をジエチルエーテルから結晶化させ、標記化合物を得た。収量 14.2g、98%。

^1H NMR δ (CDCl_3) 5.51 (1H dd), 5.28 (2H, bs), 4.29 (2H, t), 4.11–4.14 (4H, m), 3.70 (1H, m), 2.76–2.80 (1H, m), 2.05 (1H, d), 1.47–1.81 (8H, m), 0.97 (3H, t).

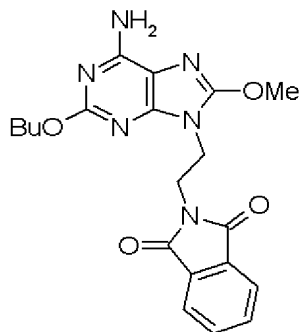
(v) 2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン トリフルオロ酢酸塩



工程 (iv) で得られた化合物 (24g) をメタノール (300ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (30ml) を加え、室温で72時間攪拌した後、減圧下濃縮した。メタノール:酢酸エチル中より析出した白色固体を標記化合物として得た。収量 21 g、80%。

^1H NMR δ (CD_3OD) 4.48 (2H, t), 4.15 (3H, s), 1.80 (2H, quintet), 1.50 (2H, sextet), 0.99 (3H, t).

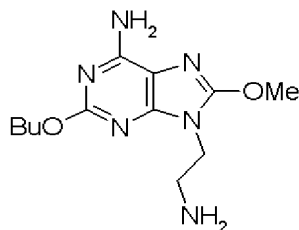
(vi) 2-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)エチル]-1H-インドール-1,3(2H)-ジオン



ジメチルホルムアミド中、工程 (v) で得られた化合物 (3g) と炭酸カリウム (3.54g) の混合物を60℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、2-(2-ブロモエチル)-1H-インドール-1,3(2H)-ジオン (2.60g) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルと水を加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (メタノール:ジクロロメタン) により精製し、標記化合物を得た。収

量 2.6g、74%p;MS APCI+ve 412(M+H)。

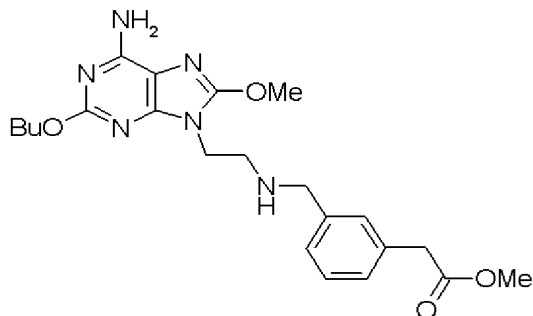
(vii) 9-(2-アミノエチル)-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン



工程(vi)で得られた化合物(1g)をエタノール(10ml)に溶解し、ヒドラジーン-水和物(1 ml)を加え、2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣をジクロロメタン(10ml)に懸濁し、1時間攪拌した。懸濁液を濾過し、ジクロロメタンで洗浄、濾液を減圧下濃縮し、標記化合物を得た。収量 700mg、99%;MS APCI+ve 282(M+H)。

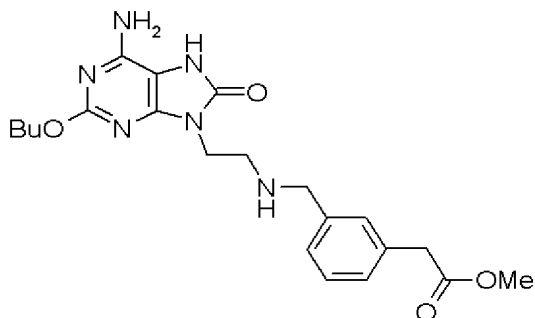
^1H NMR δ (DMSO d_6) 6.76 (2H, brs), 4.10–4.18 (2H, m), 4.04 (3H, s), 3.81 (2H, t), 2.82 (2H, t), 1.62–1.69 (2H, m), 1.34–1.46 (2H, m), 0.92 (3H, t).

(viii) メチル[3-({[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート



工程(vii)で得られた化合物(200mg)とメチル(3-ホルミルフェニル)アセテート(133mg)とをメタノール(5ml)に溶解し、室温で4時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム(32mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にジクロロメタン(100ml)と水(100ml)を加え、有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。得られた溶液にポリマー担持アルデヒドレジン(300mg)を加え、室温で一晩振蕩した後、レジンを濾去し、濾液を減圧下濃縮し、標記化合物200mgを得た。次反応にはこれ以上の精製を行わずに用いた。MS APCI+ve 444(M+H)。

(ix) メチル[3-({[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

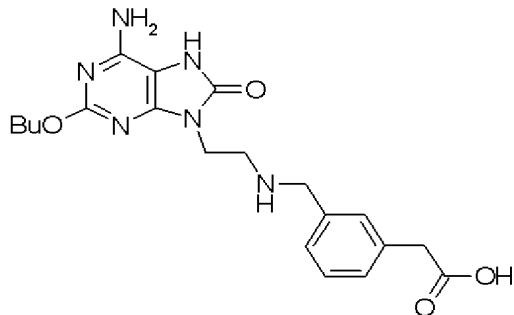


工程(viii)で得られた化合物(200mg)のメタノール(5ml)溶液に4N 塩酸-ジオキサン(1ml)を加え、一晚室温で攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣に水(3ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3ml)を加え、ジクロロメタンと酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン)により精製した。ジクロロメタン/アセトニトリルから結晶化を行い、白色粉体として標記化合物を得た。収量 50mg、15%; MS APCI+ve 429 (M+H)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 10.34 (1H, brs), 9.04 (2H, brs), 7.31–7.41 (4H, m), 4.21 (2H, m), 4.14 (2H, t), 4.05 (2H, brt), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.30 (2H, m), 1.58–1.68 (2H, m), 1.31–1.44 (2H, m), 0.91 (3H, t).

[0112] 実施例2-2

[3-({[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]酢酸



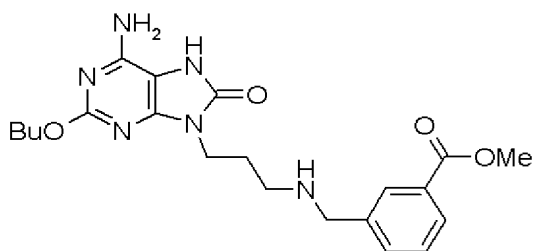
実施例2-1で得られた化合物(30mg)のメタノール(1ml)溶液に5N 水酸化ナトリウム水溶液(1ml)を加え、室温で6時間攪拌した。減圧下濃縮し、水を加え酢酸で中和

した後、析出した固体を濾取し、標題化合物を得た。収量 9mg、31%; MS APCI+ve 415 (M+H)。

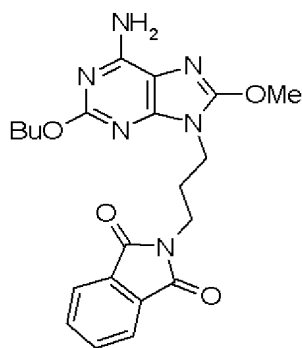
^1H NMR δ (DMSO d_6) 6.89–7.02 (4H, m), 6.69 (2H, brs), 4.12 (2H, t), 3.73 (2H, t, J), 3.57 (2H, s), 3.16 (2H, s), 2.79 (2H, t), 1.57–1.65 (2H, m), 1.34–1.41 (2H, m), 0.91 (3H, t)。

[0113] 実施例2-3

メチル 3-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ)メチル)ベンゾエート



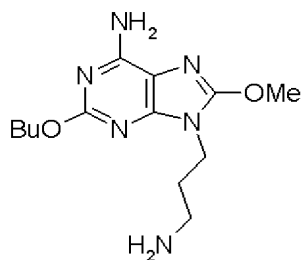
(i) 3-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン



実施例2-1工程(v)で得られた化合物と2-(3-ブロモプロピル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用い、実施例1(vi)と同様にして標記化合物を得た。収量 2g、55%。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.83 (4H, m), 6.73 (2H, brs), 4.06 (2H, t), 4.01 (3H, s), 3.89 (2H, t), 3.58 (2H, t), 2.07–2.14 (2H, m), 1.55–1.62 (2H, m), 1.31–1.40 (2H, m), 0.90 (3H, t)。

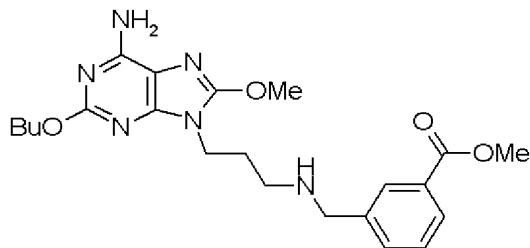
(ii) 9-(3-アミノプロピル)-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン



工程(i)で得られた化合物を用い、実施例1工程(vii)と同様にして標記化合物を得た。収量 400mg、50%。

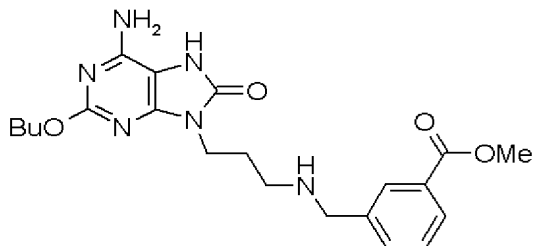
$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 6.77 (2H, brs), 4.16 (2H, t), 4.05 (3H, s), 3.89 (2H, t), 2.46–2.52 (2H, m), 1.61–1.76 (4H, m), 1.35–1.45 (2H, m), 0.92 (3H, t).

(iii)メチル 3-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ)メチル)ベンゾエート



工程(ii)で得られた化合物を用い、実施例1工程(viii)と同様にして標記化合物を得た。次反応にはこれ以上の精製を行わずに用いた。収量 250mg、60%; MS APCI +ve 444 (M+H)。

(iv)メチル 3-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ)メチル)ベンゾエート



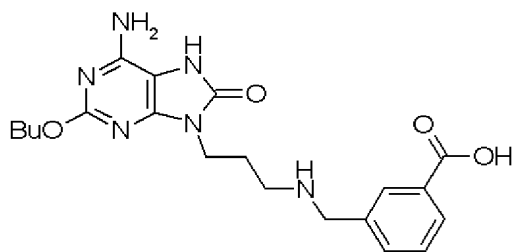
工程(iii)で得られた化合物を用い、実施例1工程(ix)と同様にして標記化合物を得た。収量 176mg、43%; m.p. 214–218°C MS APCI +ve 429 (M+H)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 9.90 (1H, brs), 7.92 (1H, s), 7.80–7.82 (1H, m), 7.57–

7.59 (1H, m), 7.41–7.45 (1H, m), 6.41 (2H, brs), 4.10 (2H, t), 3.74 (3H, s),
3.70–3.72 (4H, m), 2.46–2.55 (2H, m), 1.76–1.90 (2H, m), 1.56–1.63 (2H, m),
1.30–1.40 (2H, m), 0.89 (3H, t).

[0114] 実施例2-4

3-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}メチル)安息香酸

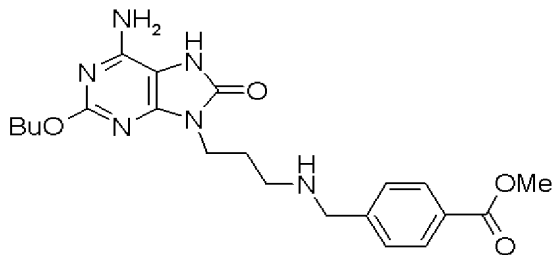


実施例2-3で得られた化合物を用い、実施例2-2と同様にして標記化合物を得た。
。収量 64mg、33%; MS APCI+ve 415 (M+H)。

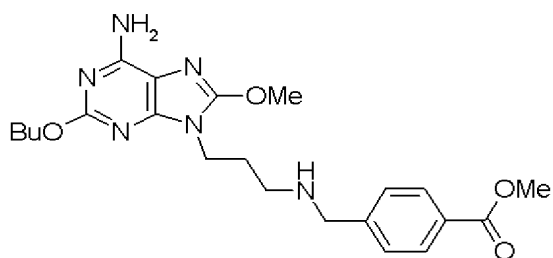
^1H NMR δ (CD_3OD) 7.89 (1H, s), 7.83–7.86 (1H, m), 7.27–7.39 (2H, m), 4.25
(2H, t), 3.91 (2H, t), 3.78 (2H, s), 2.62 (2H, t), 1.96–2.03 (2H, m), 1.68–1.75
(2H, m), 1.42–1.52 (2H, m), 0.98 (3H, t).

[0115] 実施例2-5

メチル 4-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}メチル)ベンゾエート

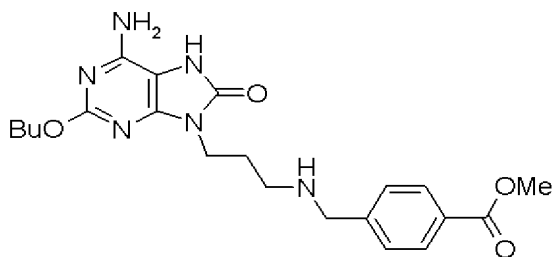


(i) メチル 4-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}メチル)ベンゾエート



実施例3工程(ii)で得られた化合物とメチル 4-ホルミルベンゾエートを用い、実施例2-3工程(i)と同様にして標記化合物を得た。収量 90mg; MS APCI+ve 444 (M+H)。

(i)メチル 4-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}メチル)ベンゾエート

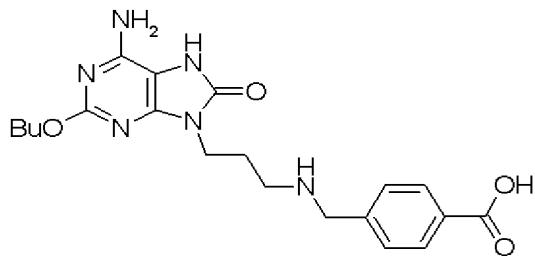


工程(i)で得られた化合物を用い、実施例2-1工程(ix)と同様にして標記化合物を得た。収量 6mg、11%; MS APCI+ve 429 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.87–7.89 (2H, m), 7.43–7.46 (2H, m), 6.43 (2H, brs), 4.10 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.71–3.74 (4H, m), 2.44–2.50 (2H, m), 1.76–1.83 (2H, m), 1.56–1.64 (2H, m), 1.30–1.40 (2H, m), 0.89 (3H, t)。

[0116] 実施例2-6

4-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}メチル)安息香酸

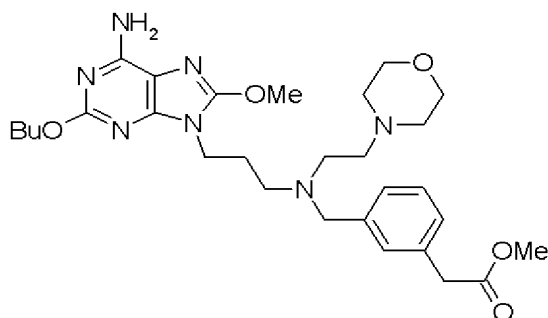


実施例2-5で得られた化合物を用い、実施例2-2と同様にして標記化合物を得た。
。収量 2.6mg、50%；MS APCI+ve 415 (M+H)。

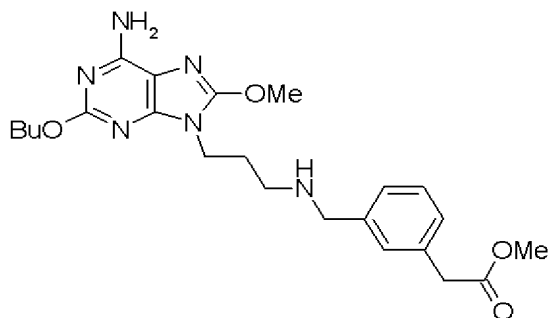
$^1\text{H NMR } \delta$ (CD_3OD) 7.90–7.93 (2H, m), 7.29–7.32 (2H, m), 4.24–4.26 (2H, m), 3.85–3.93 (2H, m), 3.75 (2H, s), 2.58–2.62 (2H, m), 1.95–2.03 (2H, m), 1.69–1.78 (2H, m), 1.40–1.52 (2H, m), 0.99 (3H, t)。

[0117] 実施例2-7

メチル(3-{{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル](2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ}メチル}フェニル)アセテート

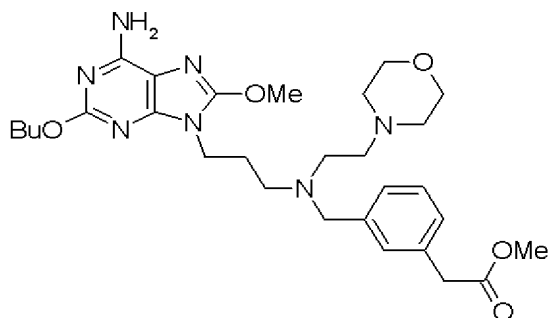


(i) メチル[3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート



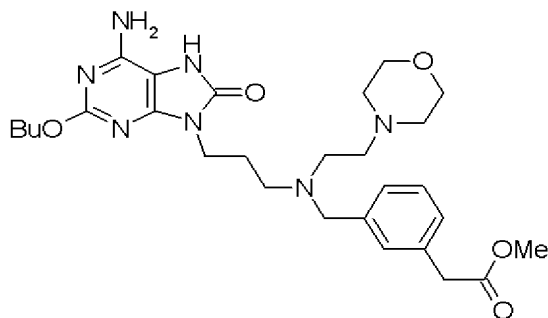
実施例2-3工程(ii)で得られた化合物とメチル(3-ホルミルフェニル)アセテートを用い、実施例2-1工程(viii)と同様にして標記化合物を得た。収量 270mg、61%；MS APCI+ve 458 (M+H)。

(ii) メチル(3-{{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル](2-ホルミルフェニル)アミノ}メチル}フェニル)アセテート



工程(i)で得られた化合物(80mg)をアセトニトリル(3ml)に溶解し、炭酸カリウム(58mg)を加え、室温で10分間攪拌した後、4-(2-クロロエチル)モルホリン 塩酸塩(39mg)を加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、RPHPLCにより精製し、標記化合物を得た。MS APCI+ve 571 (M+H)。

(iii) メチル[3-{{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]}(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ}メチル}フェニル)アセテート

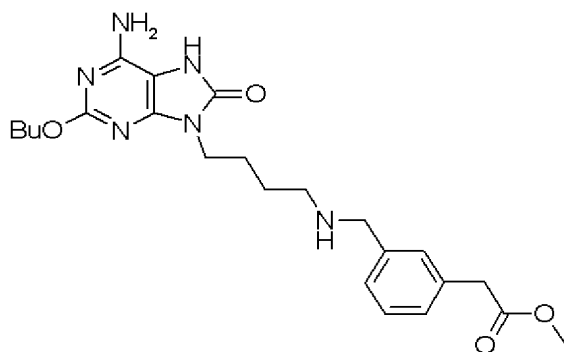


工程(ii)で得られた化合物を用い、実施例2-1工程(ix)と同様にして標記化合物を得た。収量 4mg、11%; MS APCI+ve 557 (M+H)。

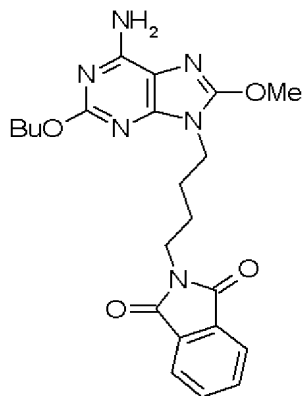
^1H NMR δ (CD_3OD) 7.12–7.25 (4H, m), 4.26 (2H, t), 3.88 (2H, t), 3.61–3.67 (13H, m), 2.42–2.63 (10H, m), 1.91–2.01 (2H, m), 1.67–1.78 (2H, m), 1.42–1.52 (2H, m), 0.98 (3H, t).

[0118] 実施例2-8

メチル[3-{{[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル]アミノ}メチル}フェニル]アセテート

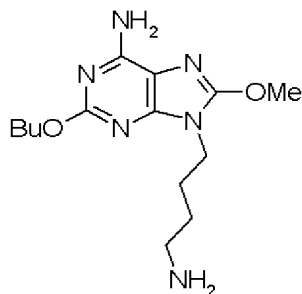


(i) 4-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)ブチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン



実施例2-1工程(v)で得られた化合物と2-(4-ブロモブチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用い、実施例2-1工程(vi)と同様にして標記化合物を得た。収量 1.1g、88%; MS APCI+ve 440 (M+H)。

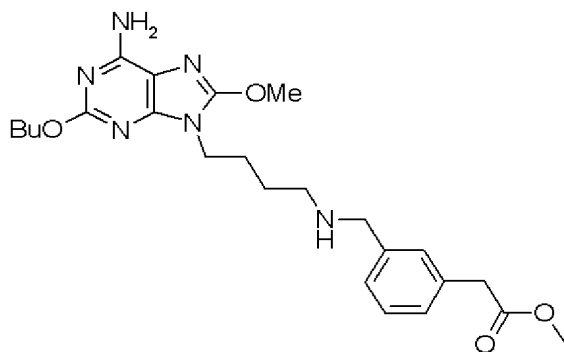
(ii) 9-(4-アミノブチル)-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン



工程(i)で得られた化合物を用い、実施例2-1工程(vii)と同様にして標記化合物を得た。収量 720mg、94%; MS APCI+ve 310 (M+H)。

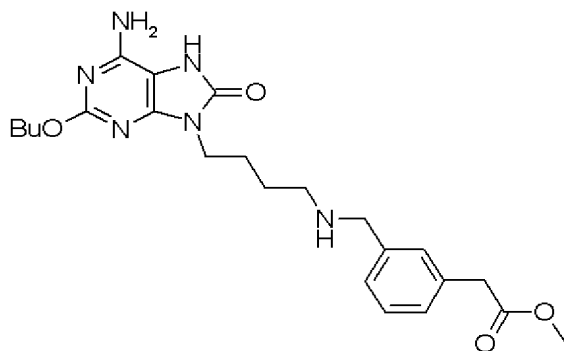
(ii) メチル[3-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)ブチル]

アミノ}メチル)フェニル]アセテート



工程(ii)で得られた化合物とメチル(3-ホルミルフェニル)アセテートを用い、実施例2-1工程(viii)と同様にして標記化合物を得た。収量 200mg、42%; MS APCI+ve 472 (M+H)。

(ii)メチル[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

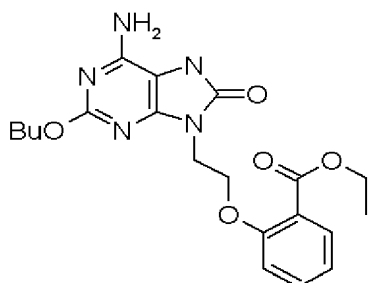


工程(iii)で得られた化合物を用い、実施例2-1工程(ix)と同様にして標記化合物を得た。収量 87mg、45%; MS APCI+ve 457 (M+H)。

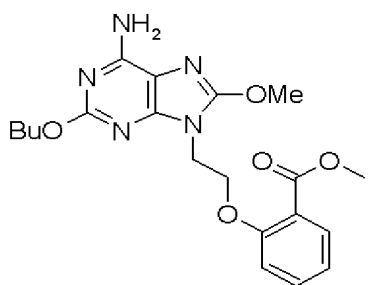
$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 7.08–7.26 (4H, m), 6.40 (2H, brs), 4.13 (2H, t), 3.59–3.68 (9H, m), 2.46–2.51 (2H, m), 1.58–1.70 (4H, m), 1.31–1.44 (4H, m), 0.91 (3H, t).

[0119] 実施例2-9

エチル 2-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エトキシ]ベンゾエート

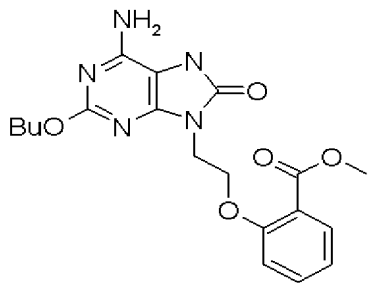


(i) メチル 2-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)エトキシ]ベンゾエート



実施例2-1工程(v)で得られた化合物をジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、炭酸カリウム(3.52g)とメチル 2-(2-ブロモエトキシ)ベンゾエート(2.2g)を加え、室温で96時間攪拌した後、酢酸エチルと2M 塩酸で分液操作を行った。有機層を乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、RPHPLCにより精製し、標記化合物を得た。収量 0.768g、22%。

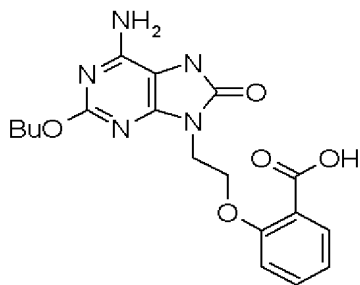
(ii) メチル 2-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エトキシ]ベンゾエート



工程(i)で得られた化合物(0.76g)をメタノール(10ml)に溶解し、塩酸(20ml)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、標記化合物を得た。収量 0.562 g、16%。

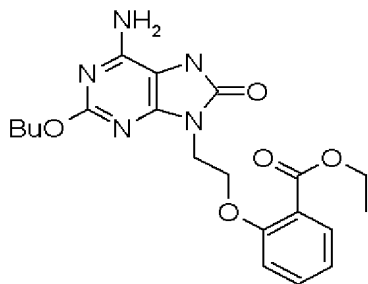
^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.56 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.17 (1H, d), 7.00 (1H, t), 6.40 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.10 (2H, t), 4.06 (2H, t), 3.62 (3H, s), 1.61 (2H, tt), 1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t).

(iii) 2-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エトキシ]安息香酸



工程(ii)で得られた化合物(0.77g)をテトラヒドロフラン(7ml)とメタノール(2.3ml)に溶解し、1M 水酸化リチウム(2.3ml)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、2M 塩酸で希釈し、析出した白色沈殿物を濾過、乾燥し、固体として標記化合物0.65gを得た。次反応にはこれ以上の精製を行わずに用いた。

(iv) エチル 2-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エトキシ]ベンゾエート



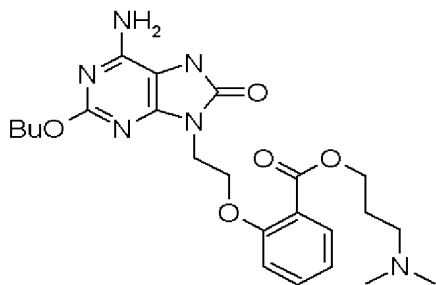
工程(iii)で得られた化合物(50mg)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、エタノール(0.008ml)、4-ピロリジン-1-イルピリジン(2mg)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヨウ化メチル(42mg)を加えた。室温で12時間攪拌した後、反応液に2M 塩酸を加え、有機層を分離し、減圧下濃縮した。残渣をエタノールに溶解し、RPHPLCにより精製し、標記化合物を得た。収量 5.6mg、10%。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.54 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.17 (1H, d), 7.01 (1H, t),

6.39 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.11 (2H, t), 4.05 (2H, q), 1.61 (2H, tt), 1.37 (m),
1.18 (3H, t), 0.90 (3H, t).

[0120] 実施例2-10

3-(ジメチルアミノ)プロピル 2-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-
9H-プリン-9-イル)エトキシ]ベンゾエート



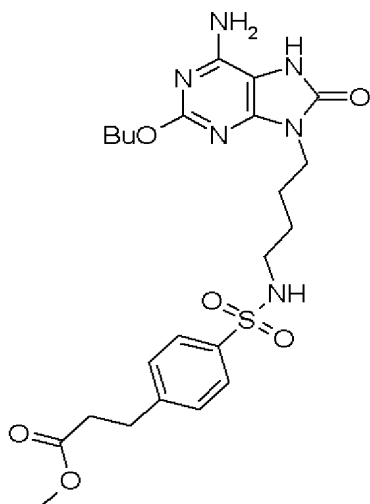
実施例2-9工程(iii)で得られた化合物(50mg)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、3-(ジメチルアミノ)プロパン-1-オール(0.016ml)、4-ピロリジン-1-イルピリジン(2mg)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヨウ化メチル(42mg)を加えた。室温で96時間攪拌した後、SCXレジンカートリッジを適用し、アセトニトリルで溶出した後、10%アンモニア水-アセトニトリルでの溶出画分を集めた。さらに、RPHPLCにより精製し、標記化合物を得た。

収量 8.9mg、14%。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.57 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.01 (1H, t), 6.40 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.09 (2H, t), 4.06 (2H, m), 4.04 (2H, m), 2.24 (2H, t), 2.11 (6H, s), 1.69 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.38 (1H, m), 0.90 (3H, t).

[0121] 実施例2-11

メチル 3-[4-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル]アミノ)スルホニル)フェニル]プロパノエート

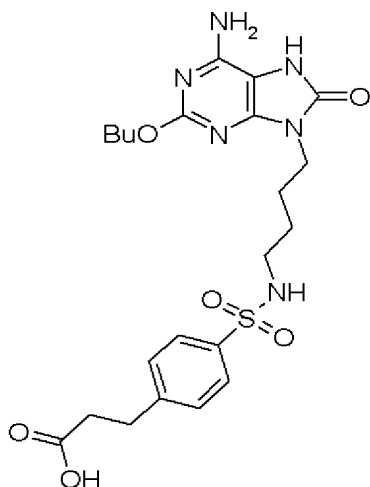


実施例2-8工程(ii)で得られた化合物(308mg)、メチル 3-[4-(クロルスルホニル)フェニル]プロパノエート(263mg)とトリエチルアミン(0.284ml)を混合し、60℃で1時間攪拌した後、冷却し、減圧下濃縮した。残渣をRPHPLCにより精製し、得られた白色物をメタノールに溶解し、4 M塩酸-ジオキサンを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、白色固体として標記化合物を得た。収量 124mg、24%; mp 150–152℃ MS APCI+ve 521 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 10.30–10.24 (1H, m), 7.66 (2H, d), 7.51 (1H, t), 7.42 (2H, d), 4.21 (2H, t), 3.63 (2H, t), 3.58 (3H, s), 2.96–2.86 (2H, m), 2.80–2.60 (4H, m), 1.72–1.53 (4H, m), 1.48–1.23 (4H, m), 0.99–0.78 (5H, m)。

[0122] 実施例2-12

3-[4-([4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル]アミノ)スルホニル)フェニル]プロピオン酸

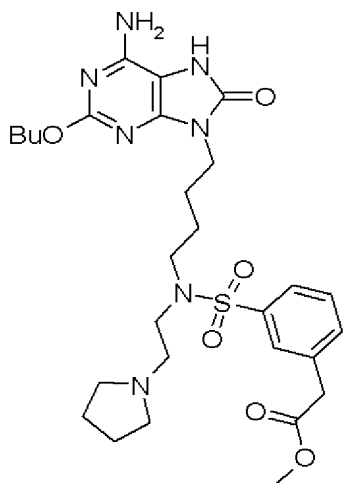


実施例2-11で得られた化合物(100mg)と水酸化リチウム(17mg)をテトラヒドロフラン(4ml)と水(2ml)に加え、室温で16時間攪拌した後、反応液に酢酸(2ml)を加え、減圧下濃縮した。残渣をRPHPLCに付し、適当な分画を減圧下濃縮することによって白色固体として標記化合物を得た。収量 40mg、41%; mp 210–211°C MS APCI+ve 507 (M+H)。

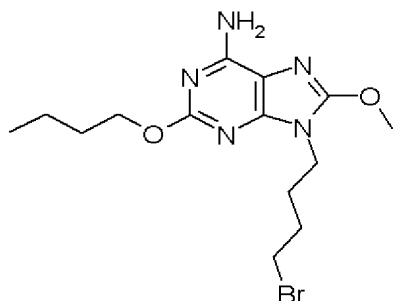
^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.66 (2H, d), 7.36 (2H, d), 6.31 (2H, s), 4.18 (2H, t), 3.69 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.78 (2H, t), 2.57–2.51 (5H, m), 1.75–1.62 (4H, m), 1.51–1.33 (4H, m), 0.95 (3H, t)。

[0123] 実施例2-13

メチル(3-[[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)アセテート



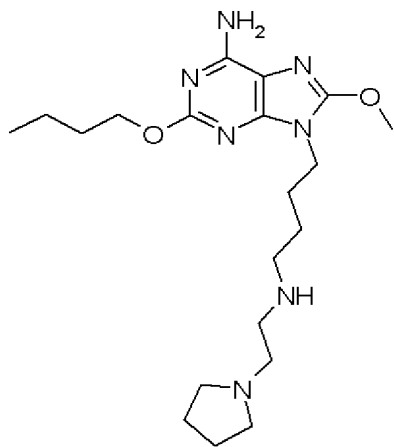
(i) 9-(4-ブロモブチル)-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン



実施例2-1工程(v)で得られた化合物(0.5g)をジメチルホルムアミド(5ml)中炭酸カリウム(0.92g)と1,4-ジブロモブタン(0.85ml)に加え、室温で16時間攪拌した。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、濃縮乾固した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、白色固体として標記化合物を得た。収量 370mg、70%。

^1H NMR δ (CDCl_3) 5.12 (2H, s), 4.28 (2H, t), 4.12 (3H, s), 3.97 (2H, t), 3.44 (2H, t), 2.01–1.69 (6H, m), 1.59–1.40 (2H, m), 0.96 (3H, t).

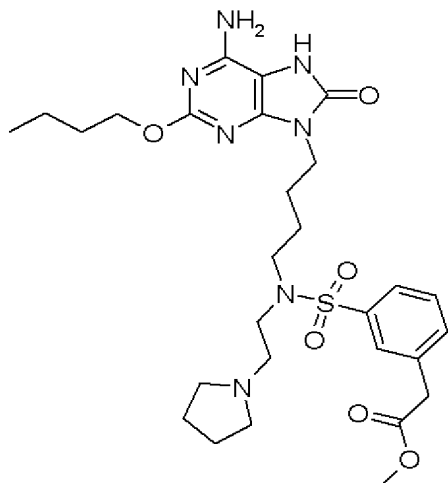
(ii) 2-ブトキシ-8-メトキシ-9-{4-[(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]ブチル}-9H-プリン-6-アミン



工程(i)で得られた化合物(370mg)と(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミン(342mg)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、70°Cで1時間攪拌した。反応混合物を冷却、濾過し、RPHPLCにより精製した。適当な分画を減圧下濃縮することによって白色固体として標記化合物を得た。収量 200mg、50%; MS APCI+ve 406 (M+H)。

^1H NMR δ (CDCl_3) 5.05 (2H, s), 4.27 (2H, t), 4.10 (3H, s), 3.94 (2H, t), 2.73–2.53 (6H, m), 2.50–2.44 (5H, m), 1.84–1.72 (6H, m), 1.56–1.43 (6H, m), 0.96 (3H, t).

(iii) メチル (3-[[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]スルホニル]フェニル) アセテート

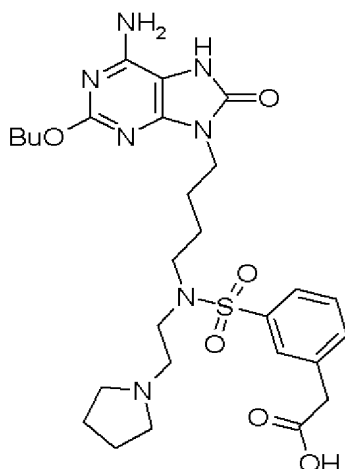


工程(ii)で得られた化合物(232mg)、メチル[3-(クロロスルホニル)フェニル]アセテート(43mg)とトリエチルアミン(0.08ml)をアセトニトリル(10ml)中60℃で1時間攪拌した。反応混合物を冷却、減圧下濃縮し、RPHPLCにより精製した。適切な分画を減圧下濃縮することによって白色固体190mgを得た。得られた個体をメタノール(5ml)に溶解し、4M 塩酸-ジオキサン(2ml)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、RPHPLCにより精製し、適当な分画を減圧下濃縮することによって白色固体として標記化合物を得た。収量 100mg、29%; MS APCI+ve 602 (M+H)。

^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 9.84 (1H, s), 7.73–7.71 (1H, m), 7.68–7.63 (1H, m), 7.54–7.50 (2H, m), 6.39 (2H, s), 4.13 (2H, t), 3.83 (2H, s), 3.66 (2H, t), 3.62 (3H, s), 3.13–3.05 (4H, m), 2.44–2.26 (4H, m), 1.68–1.57 (9H, m), 1.49–1.32 (5H, m), 0.91 (3H, t).

[0124] 実施例2-14

(3-[[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]スルホニル]フェニル) 酢酸

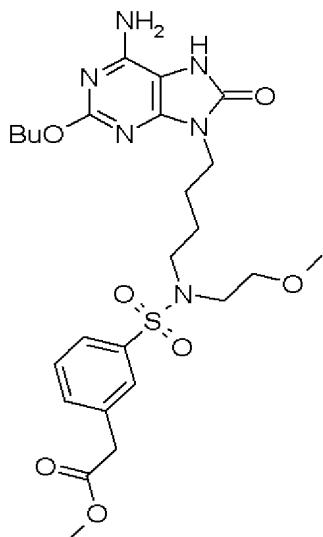


実施例2-13で得られた化合物(70mg)と水酸化リチウム(20mg)をテトラヒドロフラン(4ml)と水(2ml)に加え、実施例2-12と同様にして白色個体の標記化合物を得た。
収量 35mg、51% ; mp 192–193°C MS APCI–ve 588 (M–H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.69 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.55–7.43 (2H, m), 6.51 (2H, s), 4.13 (4H, t), 3.08 (4H, t), 2.43 (4H, t), 2.36–2.30 (4H, m), 1.69–1.55 (8H, m), 1.48–1.30 (6H, m), 0.91 (3H, t)。

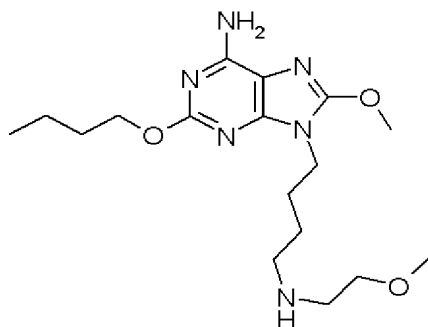
[0125] 実施例2-15

メチル(3-[[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)アセテート



(i) 2-ブトキシ-8-メトキシ-9-{4-[(2-メトキシエチル)アミノ]ブチル}-9H-プリン-6-

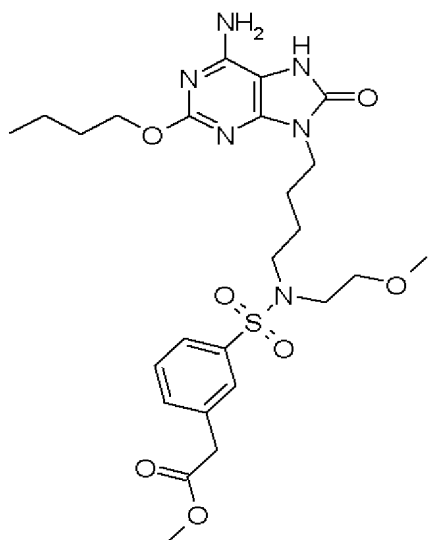
アミン



実施例2-13工程(i)で得られた化合物(500mg)と(2-メトキシエチル)アミン(303mg)をアセトニトリル(5ml)に溶解し、80℃で1時間攪拌した。反応混合物を冷却、濾過し、RPHPLCにより精製し、白色固体の標記化合物を得た。収量 270mg、55%；mp 99–100℃ MS APCI+ve 367 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 6.77 (2H, s), 4.16 (2H, t), 4.06 (3H, s), 3.83 (2H, t), 3.34–3.31 (3H, m), 3.21 (3H, s), 2.58 (2H, t), 1.75–1.58 (4H, m), 1.48–1.26 (6H, m), 0.92 (3H, t)。

(ii) 2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-[(3-メトキシカルボニルメチル)フェニルスルホニル(2-メトキエチル)アミノ]ブチル]-9H-プリン-6-アミン



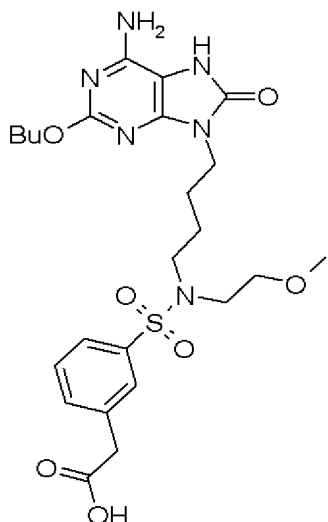
工程(i)で得られた化合物(230mg)、メチル[3-(クロロスルホニル)フェニル]アセテート(157mg)とトリエチルアミン(0.09ml)を用い、実施例2-13工程(iii)と同様にし

て白色固体の標記化合物を得た。収量 170mg、48%; mp 182–183°C MS APCI+ve 565 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.86 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.68–7.64 (1H, m), 7.56–7.48 (2H, m), 6.41 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.83 (2H, s), 3.69–3.60 (5H, m), 3.38–3.30 (2H, m), 3.20 (2H, t), 3.17–3.06 (5H, m), 1.69–1.56 (4H, m), 1.52–1.32 (4H, m), 0.92 (3H, t)。

[0126] 実施例2-16

(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)酢酸

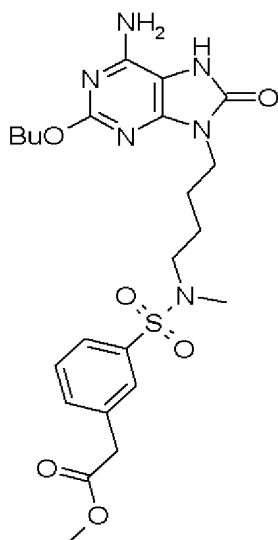


実施例2-12と同様にして、実施例2-15で得られた化合物(100mg)と水酸化リチウム(20mg)のテトラヒドロフラン(4ml)と水(2ml)混合液を用い、ジエチルエーテル/イソヘキサンから白色個体の標記化合物を得た。収量 60mg、61%; mp 171–172°C MS APC-ve 549 (M-H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.67 (1H, s), 7.61–7.40 (4H, m), 6.57 (2H, s), 4.13 (2H, t), 3.69–3.60 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.37–3.30 (2H, m), 3.21–3.12 (5H, m), 3.08–2.99 (2H, m), 1.68–1.56 (2H, m), 1.48–0.99 (4H, m), 0.96–0.77 (6H, m)。

[0127] 実施例2-17

メチル(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](メチル)アミノ]スルホニル}フェニル)アセテート

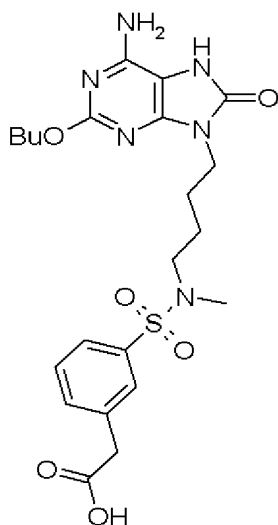


実施例2-13工程(i)で得られた化合物(417mg)と40%メチルアミン水溶液(2ml)をアセトニトリル(5ml)に溶解し、80℃で1.5時間攪拌した後、反応混合物を冷却し、減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.16ml)とメチル[3-(クロロスルホニル)フェニル]アセテート(278mg)を用い、実施例2-13工程(iii)と同様にして白色固体の標記化合物を得た。収量 120mg、21%; MS APCI+ve 521 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.69 (1H, s), 7.65–7.61 (2H, m), 7.57–7.53 (2H, m), 6.40 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.84 (2H, s), 3.67 (2H, t), 3.63 (3H, s), 2.96 (2H, t), 2.62 (3H, s), 1.69–1.58 (4H, m), 1.49–1.33 (4H, m), 0.91 (3H, t)。

[0128] 実施例2-18

(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](メチル)アミノ]スルホニル}フェニル)酢酸

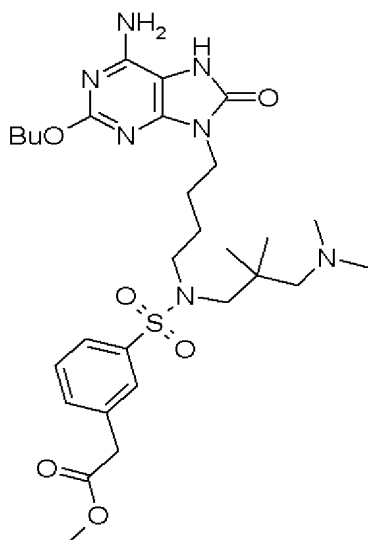


実施例2-17で得られた化合物(100mg)と水酸化リチウム(20mg)をテトラヒドロフラン(4ml)と水(2ml)に加え、実施例2-12と同様にして反応を行い、ジエチルエーテル/イソヘキサンから白色個体の標記化合物を得た。収量 43mg、64%；mp 171–172°C
MS APC+ve 507 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.63 (1H, s), 7.56–7.43 (3H, m), 6.61 (2H, s), 4.13 (2H, t), 3.67 (2H, t), 3.54 (2H, s), 2.88 (2H, t), 2.59 (3H, s), 1.70–1.57 (4H, m), 1.48–1.30 (4H, m), 0.91 (3H, t)。

[0129] 実施例2-19

メチル[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセテート

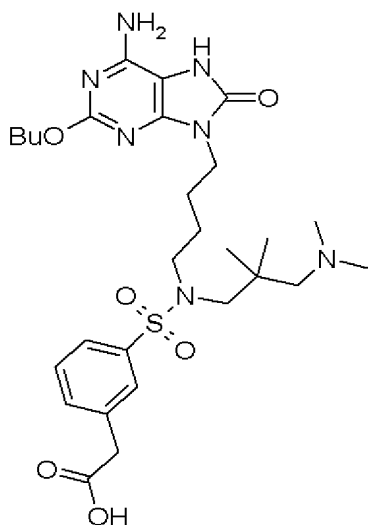


実施例2-13工程(i)で得られた化合物(417mg)、トリエチルアミン(0.312ml)とN,N,2,2-テトラメチルプロパン-1,3-ジアミン(146mg)をアセトニトリル(5ml)に溶解し、100℃で24時間攪拌した。反応混合物を冷却、減圧下濃縮し、RPHPLCにより精製した。適当な分画を減圧下濃縮することによって固体残渣190mgを得た。残渣をアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.13ml)とメチル [3-(クロロスルホニル)フェニル]アセテート(112mg)を用い、実施例2-13工程(iii)と同様にして白色固体の標記化合物を得た。収量 83mg、12%; MS APCI+ve 620 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.82 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.65–7.61 (1H, m), 7.52–7.45 (2H, m), 6.40 (2H, s), 4.13 (2H, t), 3.82 (2H, s), 3.62 (3H, s), 3.57 (2H, t), 3.07–3.01 (2H, m), 2.95 (2H, s), 2.17 (6H, s), 2.04 (2H, s), 1.68–1.57 (2H, m), 1.55–1.31 (6H, m), 0.91 (3H, t), 0.84 (6H, s)。

[0130] 実施例2-20

[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]酢酸

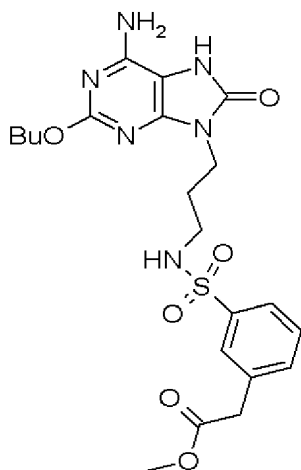


実施例2-19で得られた化合物(0.165g)と水酸化リチウム(45mg)をテトラヒドロフラン(4ml)と水(2ml)に加え、実施例2-12と同様にして白色個体の標記化合物を得た。収量 80mg、51%; mp 175–176°C MS APC–ve 604(M–H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.74–7.71 (1H, m), 7.64–7.60 (1H, m), 7.58–7.53 (1H, m), 7.51–7.45 (1H, m), 6.63 (2H, s), 4.19 (3H, t), 3.67 (2H, s), 3.10–3.03 (2H, m), 2.99 (2H, s), 2.22 (6H, s), 2.10 (2H, s), 1.74–1.63 (2H, m), 1.62–1.38 (8H, m), 0.97 (3H, t), 0.90 (6H, s)。

[0131] 実施例2-21

メチル[3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセテート

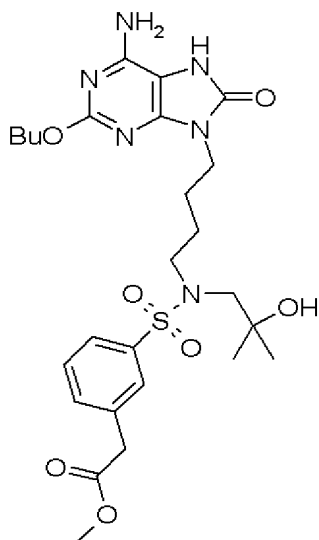


実施例2-3工程(ii)で得られた化合物(240mg)トリエチルアミン(0.12ml)とメチル[3-(クロロスルホニル)フェニル]アセテート(204mg)をアセトニトリル(5ml)に溶解し、実施例2-13工程(iii)と同様にして白色固体の標記化合物を得た。収量 35mg、9% ; mp 218–219°C MS APCI+ve 493(M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.71–7.61 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.43–7.20 (3H, m), 6.73 (1H, s), 4.16–4.09 (1H, m), 3.84 (1H, s), 3.67 (3H, s), 2.81–2.71 (1H, m), 2.51 (2H, s), 1.83–1.69 (2H, m), 1.68–1.56 (2H, m), 1.45–1.30 (2H, m), 1.14–1.05 (2H, m), 0.95–0.84 (3H, m)。

[0132] 実施例2-22

メチル(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]スルホニル}フェニル)アセテート



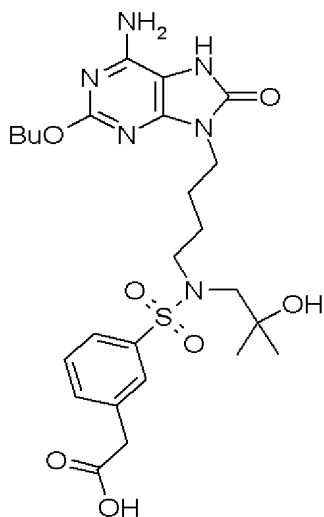
実施例2-13工程(i)で得られた化合物(371mg)と1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(400mg)をアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.055ml)とメチル[3-(クロロスルホニル)フェニル]アセテート(93mg)を用い、実施例2-19と同様にして白色固体の標記化合物を得た。収量 140mg、24% ; mp 192–193°C MS APCI+ve 579(M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.81 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.65–7.61 (1H, m), 7.50–7.42 (2H, m), 6.40 (2H, s), 4.46 (1H, s), 4.13 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.62 (3H, s)

), 3.58–3.52 (2H, m), 3.25–3.17 (2H, m), 1.71–1.54 (2H, m), 1.52–1.32 (7H, m), 1.10 (6H, s), 0.92 (3H, t).

[0133] 実施例2-23

(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]スルホニル}フェニル)酢酸

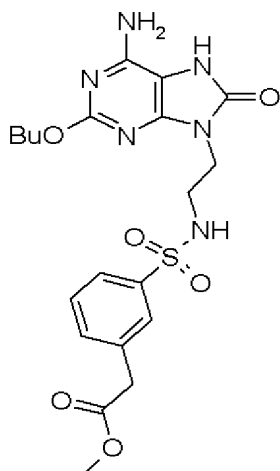


実施例2-12と同様にして、実施例2-22で得られた化合物(70mg)と水酸化リチウム(20mg)をテトラヒドロフラン(4ml)と水(2ml)に加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、2M 塩酸と酢酸エチルで分液操作を行った。さらに、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を乾燥後、減圧下濃縮し、白色個体の標記化合物を得た。収量 23mg、34%; MS APCI+ve 565 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 10.08 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.64–7.59 (1H, m), 4.18 (2H, t), 3.69 (2H, s), 3.61–3.53 (2H, m), 3.24–3.16 (2H, m), 3.03 (2H, s), 1.70–1.59 (2H, m), 1.54–1.34 (8H, m), 1.09 (6H, s), 0.92 (3H, t).

[0134] 実施例2-24

メチル[3-({[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセテート

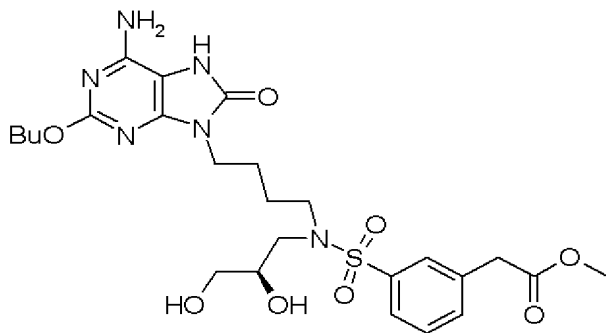


実施例2-1工程(vii)で得られた化合物(245mg)、トリエチルアミン(0.13ml)とメチル[3-(クロロスルホニル)フェニル]アセテート(217mg)をアセトニトリル(5ml)に溶解し、実施例2-13工程(iii)と同様にして白色固体の標記化合物を得た。収量 40mg、9%; MS APCI+ve 479 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.83 (1H, t), 7.69–7.59 (2H, m), 7.52–7.47 (2H, m), 6.48 (2H, s), 4.15 (2H, t), 3.80 (5H, s), 3.61 (3H, s), 3.14–3.03 (2H, m), 1.70–1.57 (2H, m), 1.46–1.31 (2H, m), 0.92 (2H, t)。

[0135] 実施例2-25

メチル[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセテート



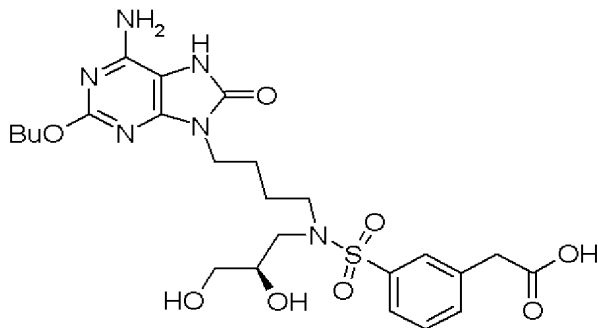
実施例2-13工程(i)で得られた化合物(400mg)、(2R)-3-アミノプロパン-1,2-ジオール(200mg)をアセトニトリル(5ml)に溶解し、実施例2-13工程(ii)と同様にしてゴム状残渣230mgを得た。残渣をアセトニトリル(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(

0.090ml)とメチル[3-(クロルスルホニル)フェニル]アセテート(150mg)を用い、実施例2-13工程(iii)と同様にして白色固体の標記化合物を得た。収量 170mg、27%；MS APCI+ve 581 (M+H)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 9.83 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.66–7.64 (2H, m), 7.54–7.45 (2H, m), 6.40 (2H, s), 4.75 (1H, d), 4.57 (1H, t), 4.14 (2H, t), 3.82 (2H, s), 3.62 (3H, s), 3.30–3.05 (6H, m), 2.94–2.86 (1H, m), 1.67–1.32 (6H, m), 0.92 (3H, t)。

[0136] 実施例2-26

[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]酢酸

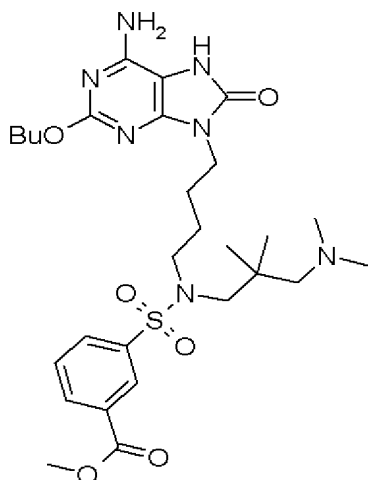


実施例2-25で得られた化合物(100mg)と水酸化リチウム(20mg)をテトラヒドロフラン(5ml)と水(2ml)に加え、実施例2-12と同様にして白色固体の標記化合物を得た。収量 58mg、60%；MS APCI+ve 567 (M+H)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 7.66 (1H, s), 7.56–7.52 (1H, m), 7.50–7.47 (1H, m), 7.43–7.38 (1H, m), 6.55 (2H, s), 4.13 (2H, t), 3.63 (2H, t), 3.50 (2H, s), 3.39–3.02 (8H, m), 1.67–1.24 (8H, m), 0.91 (3H, t)。

[0137] 実施例2-27

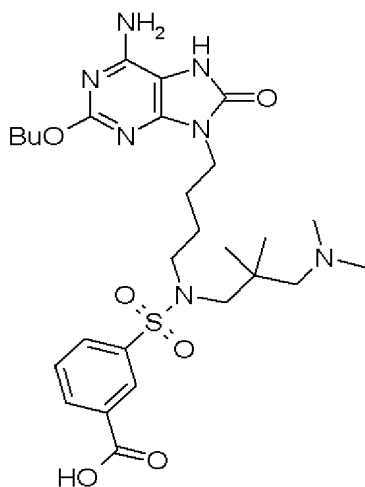
メチル 3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}スルホニル)ベンゾエート



実施例2-13工程(i)で得られた化合物(500mg)とN,N,2,2-テトラメチルプロパン-1,3-ジアミン(1.5ml)をアセトニトリル(10ml)に溶解し、実施例2-13工程(ii)と同様に反応を行い、トリフルオロ酢酸塩としてゴム状残渣383mgを得た。残渣をアセトニトリル(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.3ml)と3-(クロルスルホニル)安息香酸(158mg)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷却、減圧下濃縮し、RPHPLCにより精製した。適当な分画を減圧下濃縮することによって固体残渣170mgを得た。残渣をメタノール(5ml)に溶解し、4M 塩酸-ジオキサン(2ml)を加え室温で24時間攪拌した後、トリメチルシリルクロリド(2ml)を加え、室温でさらに72時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、RPHPLCにより精製した。適当な分画を減圧下濃縮することによって白色固体として標記化合物を得た。収量 8mg、5%; MS APCI+ve 606 (M+H)。
¹H NMR δ (DMSO-d₆) 9.85 (1H, s), 8.21 (1H, t), 8.17–8.13 (1H, m), 8.05–8.01 (1H, m), 7.69 (1H, t), 6.41 (2H, s), 4.11 (2H, t), 3.90 (3H, s), 3.58 (2H, t), 3.12–3.06 (2H, m), 2.18 (6H, s), 2.04 (2H, s), 1.67–1.55 (2H, m), 1.52–1.28 (8H, m), 0.91 (3H, t), 0.85 (6H, s).

[0138] 実施例2-28

3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}スルホニル)安息香酸

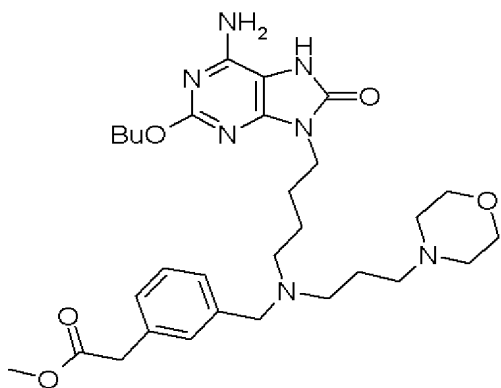


実施例2-27と同様にして白色固体の標記化合物を得た。収量 38mg、23%; MS ESI+ve 592 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.86 (1H, s), 8.83 (1H, s), 7.70–7.60 (2H, m), 7.40–7.26 (2H, m), 6.41 (2H, s), 4.14–4.10 (2H, m), 4.12 (2H, t), 3.55–3.37 (4H, m), 3.05–2.96 (2H, m), 2.88–2.80 (6H, m), 1.68–1.58 (2H, m), 1.44–1.27 (6H, m), 1.10 (6H, s), 0.92 (3H, t)。

[0139] 実施例2-29

メチル(3-[[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート

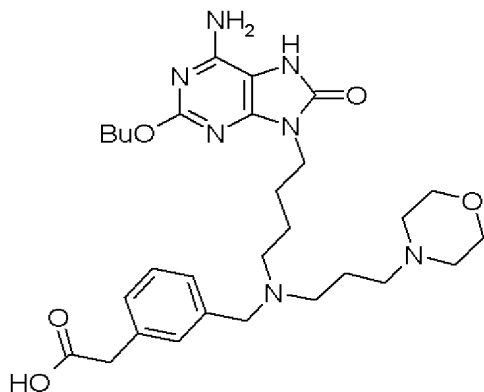


実施例2-13工程(i)で得られた化合物(830mg)と(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミン(3ml)をアセトニトリル(10 ml)に溶解し、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を冷却、減圧濃縮し、RPHPLCにより精製した。適当な分画を減圧下濃縮することによ

って無色ゴム状残渣600mgを得た。残渣をアセトニトリル(20 ml)に溶解し、炭酸カリウム(380mg)メチル[3-(ブロモメチル)フェニル]アセテート(336mg)を加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチルと水で分液操作を行った。さらに、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を乾燥後、減圧下濃縮し、得られたゴム状残渣はRPHPLCで精製した。適当な分画を減圧下濃縮することによって得られたゴム状残渣をメタノール(5ml)に溶解し4M 塩酸を加えた後に室温で24時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮してRPHPLCにより精製した。適当な分画を減圧下濃縮することによって白色固体として標記化合物を得た。収量460mg、57%; MS APCI+ve 584 (M+H)。¹H NMR δ (CDCl₃) 7.25–7.15 (3H, m), 7.14–7.10 (1H, m), 5.67 (2H, s), 4.26 (2H, t), 3.83 (2H, t), 3.69 (3H, s), 3.67 (2H, t), 3.61 (2H, s), 3.49 (2H, s), 2.46–2.23 (10H, m), 1.83–1.39 (12H, m), 0.96 (3H, t).

[0140] 実施例2-30

(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)酢酸

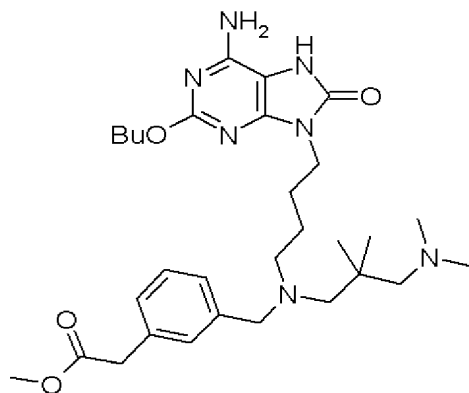


実施例2-29で得られた化合物(200mg)と水酸化リチウム(100mg)をテトラヒドロフラン(15ml)と水(5ml)に加え、実施例12と同様にして白色固体の標記化合物を得た。収量 130mg、66%; MS APCI+ve 570 (M+H)。

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.30 (1H, s), 7.15–7.08 (2H, m), 7.03–6.95 (1H, m), 6.10 (1H, s), 4.20 (2H, t), 3.74 (2H, s), 3.64 (2H, s), 2.62–2.32 (12H, m), 1.76–1.58 (8H, m), 1.54–1.37 (6H, m), 1.21 (2H, t), 0.94 (3H, t).

[0141] 実施例2-31

メチル[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

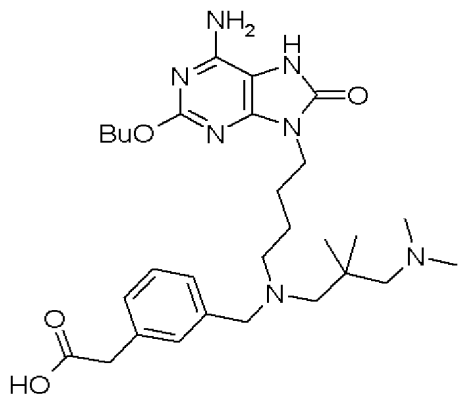


実施例2-13工程(i)で得られた化合物(350mg)、N,N,2,2-テトラメチルプロパン-1,3-ジアミン(1ml)、炭酸カリウム(500mg)とメチル[3-(ブロモメチル)フェニル]アセテート(200mg)を用い、実施例2-29と同様にして白色固体の標記化合物を得た。
収量 60mg、13%; MS APCI+ve 570(M+H)。

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.25–7.19 (3H, m), 7.13–7.08 (1H, m), 5.63 (2H, s), 5.63 (2H, s), 4.26 (2H, t), 3.78 (2H, t), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.59 (2H, s), 2.38 (2H, t), 2.31 (2H, s), 2.24 (6H, s), 1.79–1.43 (8H, m), 0.96 (3H, t), 0.86 (6H, s).

[0142] 実施例2-32

[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}メチル)フェニル]酢酸

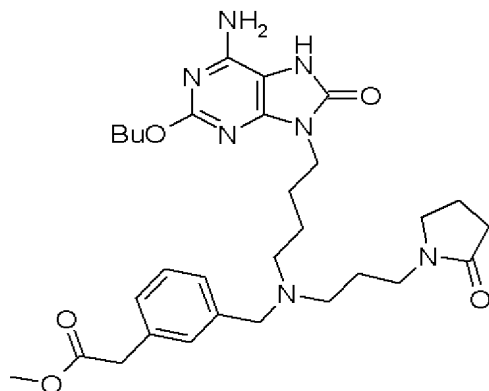


実施例2-31で得られた化合物(50mg)と水酸化リチウム(15mg)を用い、実施例2-12と同様にして白色固体の標記化合物を得た。収量 10mg、21%; mp 189–190°C MS APCI+ve 556 (M+H)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 7.78–7.56 (1H, m), 7.28–7.09 (3H, m), 5.90 (2H, s), 4.26–4.17 (2H, m), 3.77–3.68 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.44–2.10 (13H, m), 1.81–1.55 (4H, m), 1.50–1.38 (5H, m), 0.95 (3H, t), 0.90 (6H, s)。

[0143] 実施例2-33

メチル[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

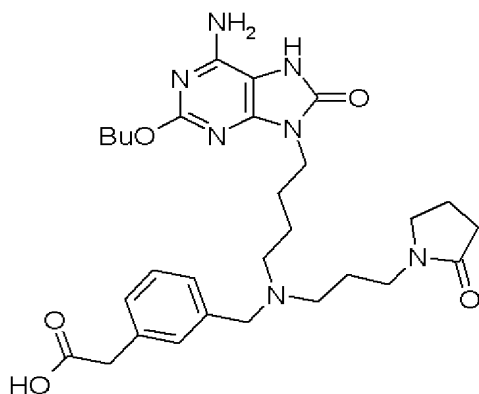


実施例2-13工程(i)で得られた化合物(400mg)、1-(3-アミノプロピル)ピロリジン-2-オン(1ml)、炭酸カリウム(175mg)とメチル[3-(ブromoメチル)フェニル]アセテート(175mg)を用い、実施例2-29と同様にして白色固体の標記化合物を得た。収量 200mg、48%; mp 115–116°C MS APCI+ve 582 (M+H)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 10.46 (1H, s), 7.24–7.10 (4H, m), 5.88 (2H, s), 4.27 (2H, t), 3.87 (2H, t), 3.68 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.27 (2H, t), 3.22–3.18 (2H, m), 2.41–2.32 (6H, m), 2.01–1.90 (2H, m), 1.82–1.55 (6H, m), 1.52–1.41 (4H, m), 0.96 (3H, t)。

[0144] 実施例2-34

[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]酢酸

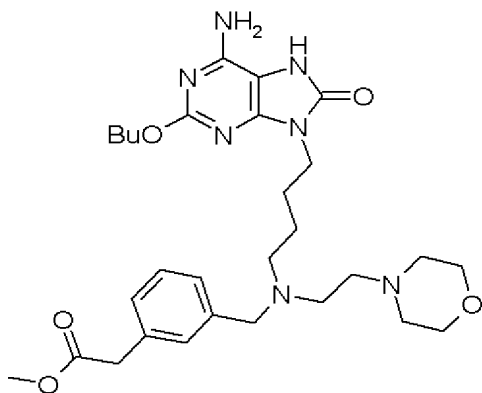


実施例2-33で得られた化合物(50mg)と水酸化リチウム(20mg)をテトラヒドロフラン(5ml)と水(1ml)に加え、実施例2-12と同様にして白色固体の標記化合物を得た。
収量 39mg、80%；MS APCI+ve 568 (M+H)。

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.41–7.36 (1H, m), 7.22–7.06 (3H, m), 5.71 (2H, s), 4.23 (2H, t), 3.79 (2H, t), 3.58 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.29–3.21 (4H, m), 2.60–2.57 (1H, m), 2.49–2.38 (5H, m), 2.31 (2H, t), 1.97–1.89 (2H, m), 1.79–1.60 (6H, m), 1.53–1.39 (4H, m), 0.95 (3H, t).

[0145] 实施例2-35

メチル(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート

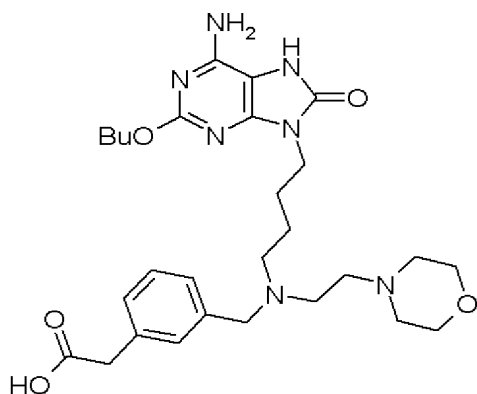


実施例2-13工程(i)で得られた化合物(500mg)、(2-モルホリン-4-イルエチル)アミン(1ml)、炭酸カリウム(206mg)とメチル [3-(ブロモメチル)フェニル]アセテート(180mg)を用い、実施例2-29と同様にして白色固体の標記化合物を得た。収量100mg、13%; mp 189-190°C MS APCI+ve 570 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.26–7.07 (4H, m), 6.38 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.72–3.61 (6H, m), 3.59 (3H, s), 3.51–3.45 (8H, m), 2.45–2.29 (2H, m), 2.25–2.14 (2H, m), 1.90–1.75 (2H, m), 1.68–1.26 (8H, m), 0.90 (3H, t).

[0146] 実施例2-36

(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]メチル}フェニル)酢酸

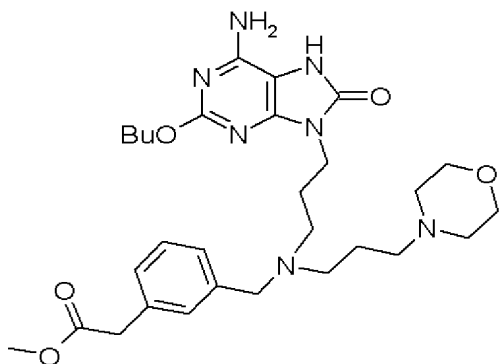


実施例2-35で得られた化合物(50mg)と水酸化リチウム(20mg)をテトラヒドロフラン(5ml)と水(1ml)に加え、実施例2-12と同様にして白色個体の標記化合物を得た。収量 35mg, 76%; MS APCI+ve 556(M+H)。

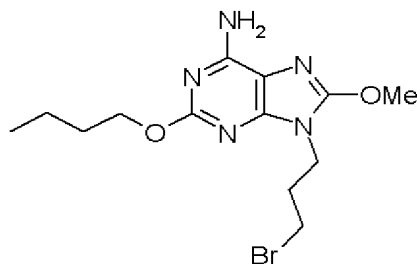
^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.95 (1H, s), 7.25–7.07 (4H, m), 6.43 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.65 (2H, t), 3.53–3.46 (6H, m), 2.51 (2H, s), 2.47–2.37 (4H, m), 2.35–2.21 (6H, m), 1.70–1.59 (4H, m), 1.44–1.32 (4H, m), 0.91 (3H, t).

[0147] 実施例2-37

メチル(3-{[[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル](3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート



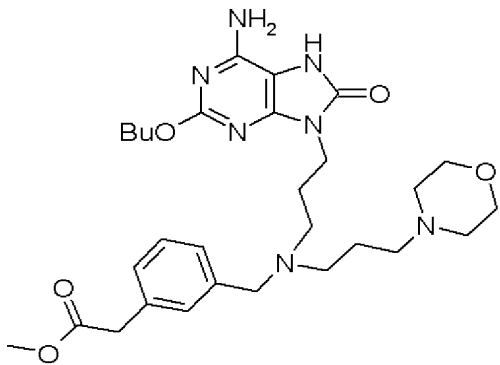
(i) 9-(3-ブロモプロピル)-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン



実施例2-1工程(v)で得られた化合物(2g)、炭酸カリウム(3.7g)と1,3-ジブロモピロパン(2.85ml)をジメチルホルムアミド(5ml)に加え、実施例2-13工程(i)と同様にして白色固体の標記化合物を得た。収量 1.0g、50%。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 5.18 (2H, s), 4.28 (2H, t), 4.12 (3H, s), 4.09 (2H, t), 3.38 (2H, t), 2.38–2.31 (2H, m), 1.80–1.73 (2H, m), 1.54–1.45 (2H, m), 0.96 (3H, t).

(ii) メチル(3-{[[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル](3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート

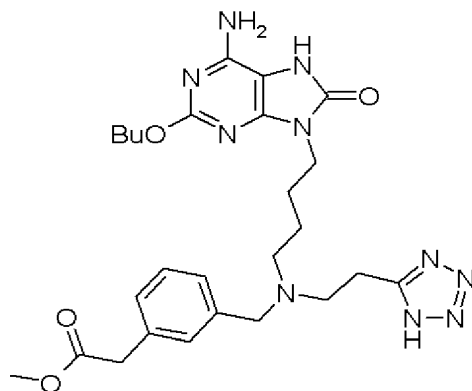


工程(i)で得られた化合物(481mg)、(2-モルホリン-4-イルエチル)アミン(1.5ml)、炭酸カリウム(150mg)と、メチル[3-(ブロモメチル)フェニル]アセテート(125mg)を用い、実施例2-29と同様にして白色固体の標記化合物を得た。収量 57mg、7%；mp 200–201°C MS APCI+ve 570(M+H)。

$^1\text{H NMR } \delta$ ($\text{DMSO}-d_6$) 7.26–7.07 (4H, m), 6.38 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.72–3.61 (6H, m), 3.59 (3H, s), 3.51–3.45 (8H, m), 2.45–2.29 (2H, m), 2.25–2.14 (2H, m), 1.90–1.75 (2H, m), 1.68–1.26 (8H, m), 0.90 (3H, t).

[0148] 実施例2-38

メチル[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

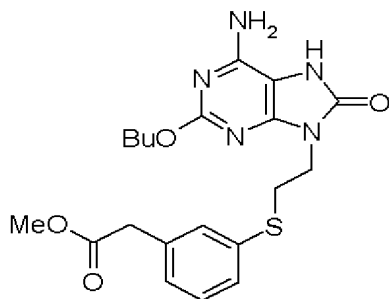


実施例2-13工程(i)で得られた化合物(500mg)と3-アミノプロパンニトリル(471mg)をアセトニトリル(10ml)に溶解し、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷却、減圧下濃縮し、RPHPLCにより精製した。適当な分画を減圧下濃縮することによって白色固体220mgを得た。残渣をメタノールに溶解し、(3-ホルミルフェニル)アセテート(109mg)を加え、室温で1時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム(28mg)を加え、室温でさらに2時間攪拌した。反応混合物に酢酸(2ml)を加え、減圧下濃縮し、RPHPLCにより精製した。適当な分画を減圧下濃縮することによって固体170mgを得た。得られた固体をトルエン(8ml)に溶解し、メチルシリルアジド(0.06ml)とジブチルスズオキシド(72mg)を加え、110℃で24時間攪拌した。反応混合物を冷却、減圧下濃縮し、RPHPLCにより精製した。適当な分画を減圧下濃縮することによってゴム状物質を得た後、メタノール(5ml)に溶解し、4M 塩酸-ジオキサン(2ml)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、RPHPLCにより精製した。適当な分画を減圧下濃縮することによって白色固体として標記化合物を得た。収量 10mg、2 %; MS APCI+ve 553 (M+H)。

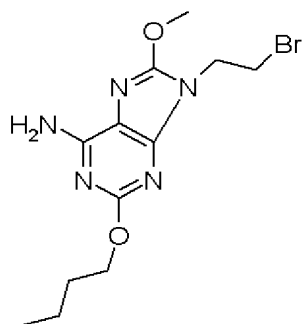
^1H NMR δ (CDCl_3) 7.23–6.98 (4H, m), 4.24 (2H, t), 3.97–3.86 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.22–3.10 (2H, m), 3.01–2.89 (2H, m), 2.77–2.60 (2H, m), 2.29–1.95 (2H, m), 1.86–1.66 (4H, m), 1.62–1.31 (4H, m), 0.94 (3H, t)。

[0149] 実施例2-39

メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]チオ}フェニル)アセテート



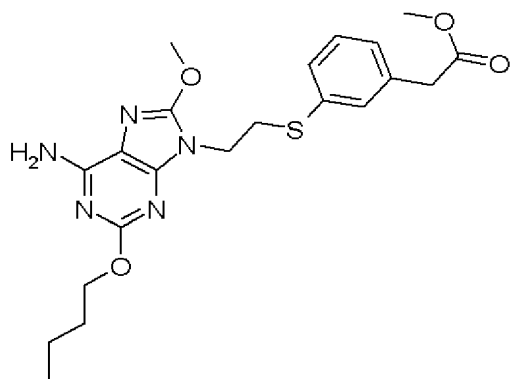
(i) 9-(2-ブロモエチル)-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン



実施例2-1工程(v)で得られた化合物(2g)、炭酸カリウム(3.7g)と1,2-ジブロモエタン(0.6ml)をジメチルホルムアミド(20ml)に加え、実施例2-13工程(i)と同様にしてクリーム色固体の標記化合物を得た。収量 1.2g、62%。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 5.15 (2H, s), 4.30 (4H, m), 4.13 (3H, s), 3.65 (2H, t), 1.82–1.72 (2H, m), 1.56–1.43 (2H, m), 0.97 (3H, t).

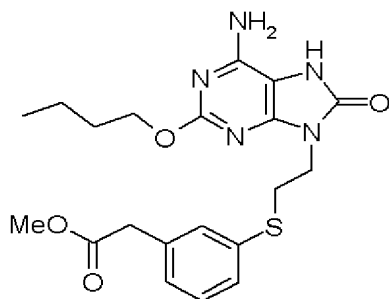
(ii) メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)エチル]チオ}フェニル)アセテート



工程(i)で得られた化合物(200mg)、メチル(3-メルカプトフェニル)アセテート(110mg)と炭酸カリウム(100mg)をジメチルホルムアミド(2ml)中室温で攪拌した。1時間後、反応は完結し、RPHPLCにより精製し、無色固体の標記化合物を得た。収量 150mg、58%。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.28–7.21 (3H, m), 7.11–7.06 (1H, m), 6.74 (2H, s), 4.13 (2H, t), 4.07–4.00 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.38–3.27 (2H, m), 1.64 (2H, quintet), 1.39 (2H, sextet), 0.91 (3H, t).

(iii)メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]チオ}フェニル)アセテート

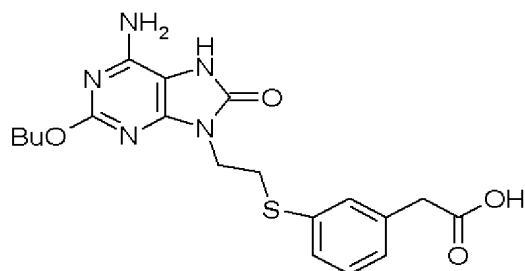


工程(iii)で得られた化合物(135mg)と6N 塩酸(2ml)のアセトニトリル(10ml)溶液を17時間加熱攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、メタノール(20ml)、4N 塩酸-ジオキサンを加え、1時間加熱還流した後、溶媒を減圧下留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで分液操作を行った。有機層を乾燥、減圧下濃縮し、RPHPLCにより精製し、無色固体の標記化合物を得た。収量 13mg、10%; mp 232–233°C MS APCI+ve 432 (M+H)。

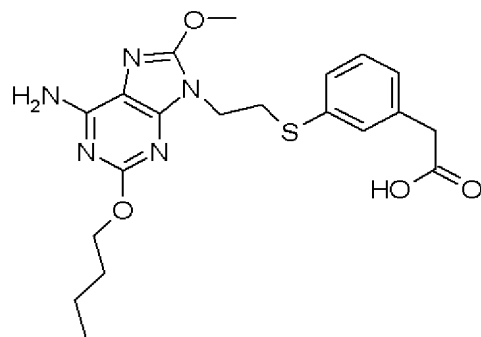
^1H NMR δ (DMSO d_6 + CD_3OD) 7.24 (2H, m), 7.17 (2H, t), 7.04 (1H, d), 4.22 (2H, t), 4.06 (2H, t), 3.67 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.37 (2H, t), 1.73 (2H, quintet), 1.48 (2H, sextet), 0.98 (3H, t).

[0150] 実施例2-40

(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]チオ}フェニル)酢酸



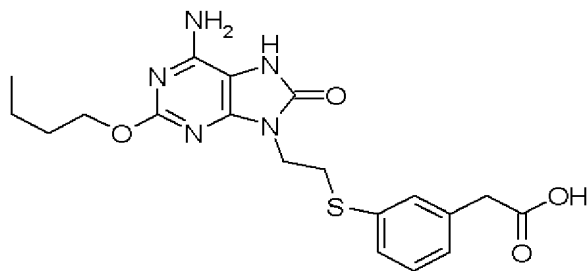
(i) (3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)エチル]チオ}フェニル)酢酸



(3-メルカプトフェニル)酢酸(100mg)を用い、実施例2-39工程(ii)と同様にして標記化合物を得た。収量 70mg、28%; MS APCI+ve 432 (M+H)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 7.28–7.22 (3H, m), 7.11–7.07 (1H, m), 6.77 (2H, s), 4.14 (2H, t), 4.04 (2H, t), 3.99 (3H, s), 3.55 (2H, s), 3.35 (2H, t), 1.64 (2H, quintet), 1.4 (2H, sextet), 0.92 (3H, t)。

(ii) (3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]チオ}フェニル)酢酸



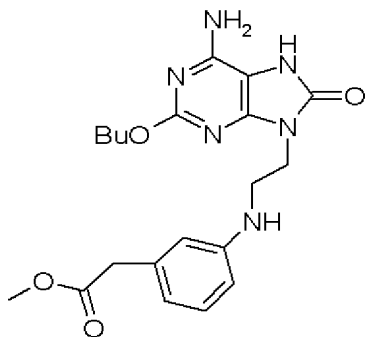
工程(i)で得られた化合物(70mg)をテトラヒドロフラン(10ml)と6N 塩酸(2ml)に加え、3時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、RPHPLCにより精製し、固体の標記化

化合物を得た。収量 40mg、59%；mp 205–207°C MS APCI–ve 416 (M–H)。

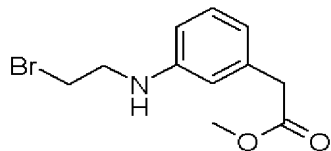
^1H NMR δ (DMSO d_6) 12.33 (1H, s), 9.85 (1H, s), 7.31–7.20 (3H, m), 7.08 (1H, d), 6.40 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.89 (2H, t), 3.55 (2H, s), 3.30 (2H, t), 1.64 (2H, quintet), 1.38 (2H, sextet), 0.92 (3H, t)。

[0151] 実施例2–41

メチル(3–{[2–(6–アミノ–2–ブトキシ–8–オキソ–7,8–ジヒドロ–9H–プリン–9–イル)エチル]アミノ}フェニル)アセテート



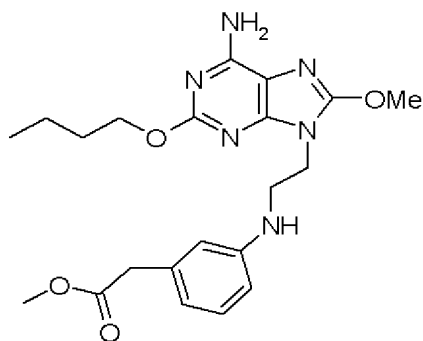
(i) メチル{3–[(2–ブロモエチル)アミノ]フェニル}アセテート



メチル(3–アミノフェニル)アセテート(1g)と1,2–ジブロモエタン(5ml)を100°Cで0.5時間加熱した。放冷後、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:イソヘキサン 7:3)により精製し、油状の標記化合物を得た。収量 280mg、17%。

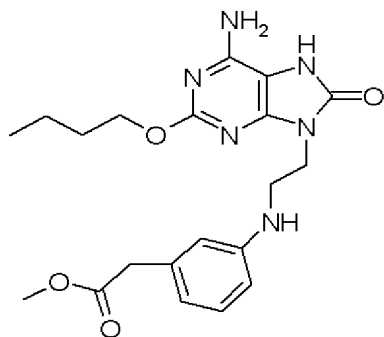
^1H NMR δ (CDCl_3) 7.14 (1H, t), 6.66 (1H, d), 6.59–6.52 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.58–3.53 (6H, m)。

(ii) メチル(3–{[2–(6–アミノ–2–ブトキシ–8–メトキシ–9H–プリン–9–イル)エチル]アミノ}フェニル)アセテート



実施例2-1工程(v)で得られた化合物(0.2g)のジメチルホルムアミド(2ml)溶液に攪拌下炭酸カリウム(236mg)を加えた後、工程(i)で得られた化合物(160mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、RPHPLCにより精製し、無色固体の標記化合物を得た。収量 200mg、82%; mp 119–120°C MS APCI+ve 429 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.01 (1H, t), 6.77 (2H, s), 6.52 (1H, d), 6.48 (1H, s), 6.43 (1H, d), 5.82 (1H, t), 4.15 (2H, t), 4.05–3.93 (5H, m), 3.60 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.39–3.33 (2H, m), 1.65 (2H, quintet), 1.40 (2H, sextet), 0.92 (3H, t).
(iii)メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]アミノ}フェニル)アセテート



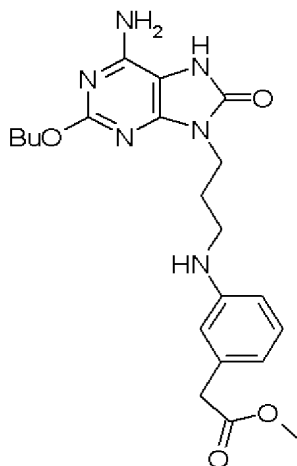
工程(ii)で得られた化合物(200mg)のメタノール(15ml)溶液に攪拌下、4Nジオキサン(5ml)を加え、室温で24時間攪拌した後、減圧下濃縮し、RPHPLCにより精製し、無色固体の標記化合物を得た。収量 13mg、6.7%; mp 222–223°C MS APCI+ve 415 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6 + CD_3OD) 7.01 (1H, t), 6.59–6.43 (3H, m), 4.20 (2H, t)

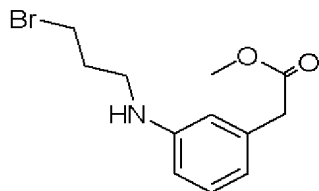
, 4.01–3.91 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.46–3.38 (2H, m), 1.70 (2H, quintet), 1.45 (2H, sextet), 0.96 (3H, t).

[0152] 実施例2-42

メチル(3-{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}フェニル)アセテート



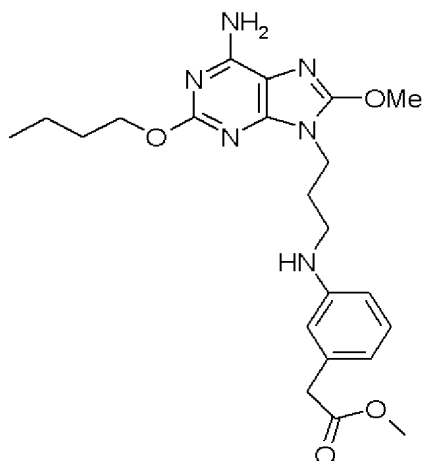
(i) メチル{3-[(3-ブロモプロピル) アミノ]フェニル}アセテート



1,3-ジブロモプロパン(1.7ml)とメチル(3-アミノフェニル)アセテート(280mg)を用い、実施例2-41工程(i)と同様にして固体の標記化合物を得た。収量 200mg、70%。

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.15–7.11 (1H, m), 6.62 (1H, d), 6.56–6.5 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.56–3.48 (4H, m), 3.33 (2H, t), 2.15 (2H, quintet).

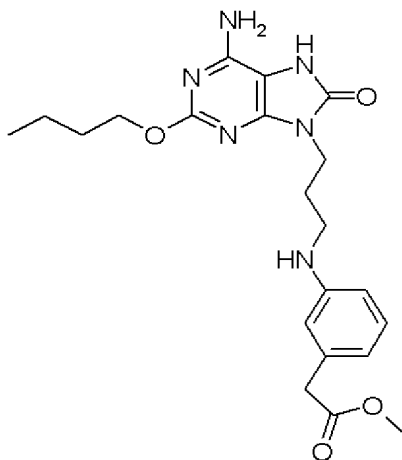
(ii) メチル(3-{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}フェニル)アセテート



工程(i)で得られた化合物(170mg)を用い、実施例41工程(ii)と同様にして固体の標記化合物を得た。収量 220mg、87%; mp 129–130°C MS APCI+ve 443 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 6.99 (1H, t), 6.44–6.38 (3H, m), 4.15 (2H, t), 4.02 (3H, s), 3.94 (2H, t), 3.59 (3H, s), 3.48 (2H, s), 2.96 (2H, t), 1.94 (2H, quintet), 1.64 (2H, quintet), 1.39 (2H, sextet), 0.91 (3H, t)。

(iii) メチル (3-{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}フェニル) アセテート



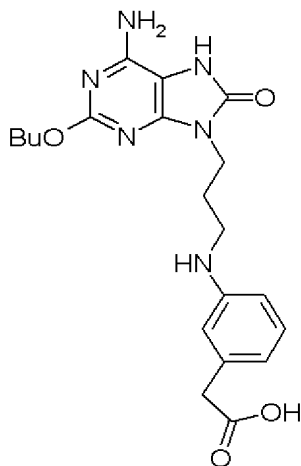
工程(ii)で得られた化合物を用い、実施例2-41工程(iii)と同様にして固体の標記化合物を得た。収量 63mg、31%; mp 208–209°C MS APCI+ve 429 (M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.86 (1H, s), 6.98 (1H, t), 6.46–6.35 (5H, m), 5.61 (1H,

t), 4.13 (2H, t), 3.76 (2H, t), 3.58 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.00 (2H, q), 1.90 (2H, quintet), 1.63 (2H, quintet), 1.38 (2H, sextet), 0.91 (3H, t).

[0153] 実施例2-43

(3-{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}フェニル)酢酸

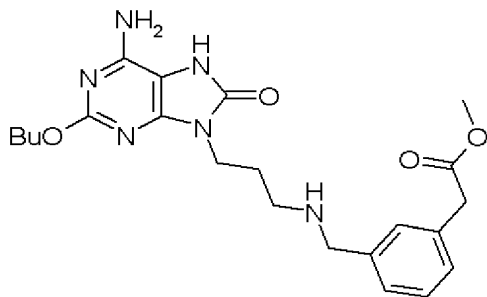


実施例2-42で得られた化合物(70mg)をメタノール(5ml)に溶解し、水酸化リチウム(45mg)の水溶液(5ml)に加え、実施例2-12と同様にして無色個体の標記化合物を得た。収量 14mg、21%; mp 247°C MS APCI-ve 413(M-H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 6.85 (1H, t), 6.73–6.45 (2H, brs), 6.35 (2H, d), 6.28 (1H, d), 5.42 (1H, t), 4.11 (2H, t), 3.71 (2H, t), 3.08 (2H, s), 2.99–2.88 (2H, m), 1.92–1.80 (2H, m), 1.63 (2H, quintet), 1.39 (2H, sextet), 0.92 (3H, t).

[0154] 実施例2-44

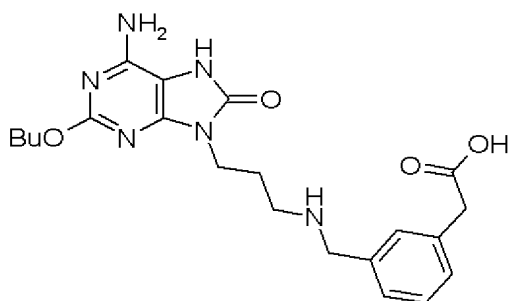
メチル[3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート



実施例2-7工程(i)で得られた化合物(180mg)を用い、実施例2-41工程(iii)と同様にして標記化合物の固体を得た。収量 55mg、32%; MS APCI+ve 443(M+H)。
 ^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.29 (4H, m), 7.19 (1H, d), 6.58 (2H, s), 6.53 (3H, s), 4.13 (2H, t), 3.85 (2H, s), 3.73 (2H, t), 3.66 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.69 (2H, t), 1.90 (2H, quintet), 1.63 (2H, quintet), 1.38 (2H, sextet), 0.91 (3H, t).

[0155] 実施例2-45

([3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]酢酸

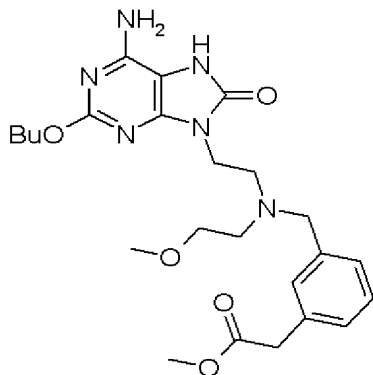


実施例2-44で得られた化合物(30mg)を用い、実施例2-12と同様にして標記化合物を得た。収量 26mg、89%; MS APCI+ve 429(M+H)。

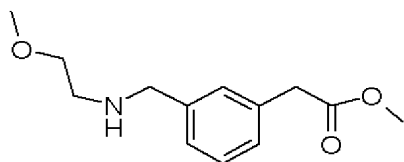
^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.45 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.36 (1H, t), 7.30 (1H, d), 4.42 (2H, t), 4.08 (2H, s), 3.83 (2H, t), 3.58 (2H, s), 2.95 (2H, t), 2.16–2.05 (2H, m), 1.73 (2H, quintet), 1.42 (2H, sextet), 0.94 (3H, t).

[0156] 実施例2-46

メチル(3-{{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル](2-メトキシエチル)アミノ}メチル}フェニル)アセテート



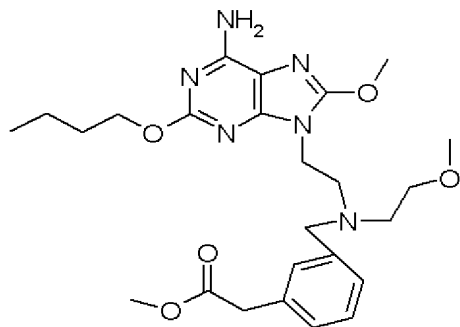
(i) メチル (3-{[(2-メトキシエチル)アミノ]メチル}フェニル) アセテート シュウ酸塩



攪拌下0℃で(2-メトキシエチル)アミン(2.5ml)にメチル[3-(ブロモメチル)フェニル]アセテート(0.5g)を加え、5分間攪拌した後、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:7N アンモニア-メタノール 9:1)により精製し、エタノール中1当量のシュウ酸を加え、モノシュウ酸塩として標記化合物を得た。収量 630mg、93%。

$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 7.42–7.27 (4H, m), 4.11 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.62 (3H, s), 3.58 (2H, t), 3.28 (3H, s), 3.05 (2H, t).

(ii) メチル (3-{[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)エチル](2-メトキシエチル)アミノ]メチル}フェニル) アセテート

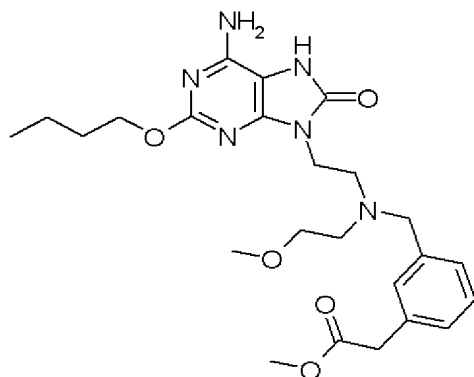


工程(i)で得られた化合物(571mg)、実施例2-39工程(i)で得られた化合物(300mg)と炭酸カリウム(730mg)のジメチルホルムアミド(4ml)懸濁液を55℃で4日間攪拌した。法冷後、濾過、濾液をRPHPLCにより精製し、無色固体として標記化合物を得た。収量 140mg、32%; MS APCI+ve 501 (M+H)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl $_3$) 7.17–7.06 (2H, m), 6.98 (2H, d), 6.94 (2H, s), 5.13 (2H, s), 4.19 (2H, t), 4.01–3.96 (5H, m), 3.68 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.38 (2H, t), 3.26 (3H, s), 2.86 (2H, t), 2.73 (2H, t), 1.72 (2H, quintet), 1.48 (2H, sextet), 0.95 (3H, t).

(iii) メチル (3-{[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-

イル)エチル][2-メトキシエチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート

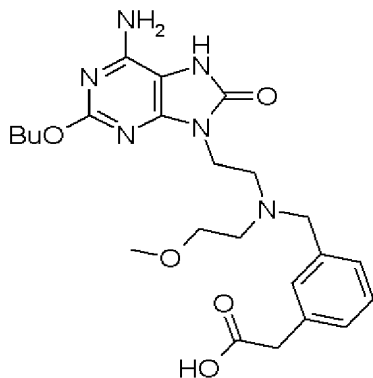


工程(ii)で得られた化合物(130mg)を用い、実施例2-41工程(iii)と同様にして固体の標記化合物を得た。収量 120mg、95%;MS APCI+ve 487(M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.80 (1H, s), 7.15–7.10 (2H, m), 7.07–7.00 (2H, m), 6.36 (2H, s), 4.05 (2H, t), 3.76 (2H, t), 3.61 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.30 (2H, s), 3.14 (3H, s), 2.76 (2H, t), 2.60 (2H, t), 1.59 (2H, quintet), 1.35 (2H, sextet), 0.89 (3H, t)。

[0157] 実施例2-47

(3-[[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)エチル][2-メトキシエチル)アミノ]メチル}フェニル)酢酸



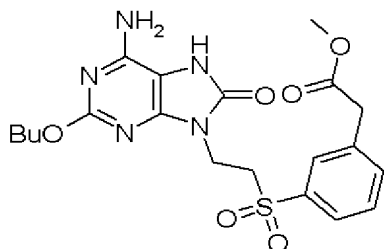
実施例2-46で得られた化合物(40mg)を用い、実施例2-12と同様にして標記化合物を得た。収量 35mg、90%;MS APCI+ve 473(M+H)。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.08 (1H, d), 7.02 (1H, t), 6.89–6.81 (2H, m), 6.64 (2H, s), 4.10 (2H, t), 3.72 (2H, t), 3.50 (2H, s), 3.31 (2H, t), 3.23 (2H, s), 3.15 (

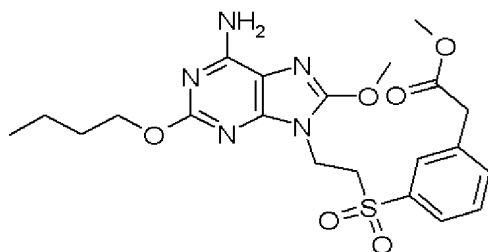
3H, s), 2.74 (2H, t), 2.61 (2H, t), 1.62 (2H, quintet), 1.38 (2H, sextet), 0.91 (3H, t).

[0158] 実施例2-48

メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]スルホニル}フェニル)アセテート



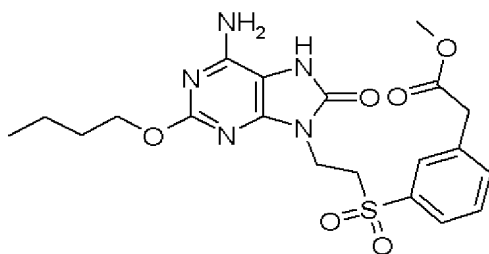
(i) メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)エチル]スルホニル}フェニル)アセテート



実施例2-39工程(ii)で得られた化合物(200mg)を水(15ml)とアセトン(20ml)に溶解し、塩基性を保つために十分な炭酸ナトリウム存在下、オキソン(登録商標、610mg)を加えた後、室温で0.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をRPHPLCにより精製し、無色固体として標記化合物を得た。収量 90mg、42%; MS APCI+ve 478(M+H)。

^1H NMR δ (CD_3OD) 7.64–7.61 (1H, m), 7.60–7.58 (1H, m), 7.50–7.47 (1H, m), 7.40 (1H, t), 4.32 (2H, t), 4.26 (2H, t), 4.09 (3H, s), 3.91 (2H, t), 3.69 (3H, s), 3.67 (2H, s), 1.76 (2H, quintet), 1.51 (2H, sextet), 1.00 (3H, t).

(ii) メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]スルホニル}フェニル)アセテート

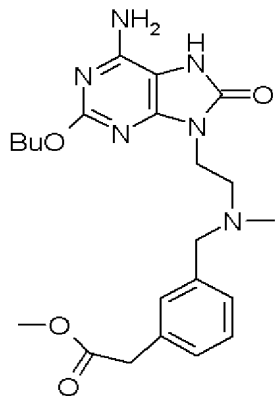


工程(i)で得られた化合物(80mg)を用い、実施例2-41工程(iii)と同様にして無色固体の標記化合物を得た。収量 30mg、38%; mp 246–247°C MS APCI+ve 464 (M+H)。

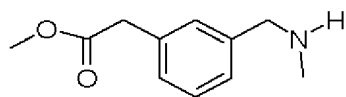
^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.78 (1H, s), 7.77–7.73 (2H, m), 7.60–7.58 (1H, m), 7.53 (1H, t), 6.38 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.98 (2H, t), 3.82 (2H, t), 3.78 (2H, s), 3.63 (3H, s), 1.65 (2H, quintet), 1.40 (2H, sextet), 0.93 (3H, t).

[0159] 実施例2-49

メチル(3-[[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル](メチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート



(i) メチル{3-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}アセテート シュウ酸塩

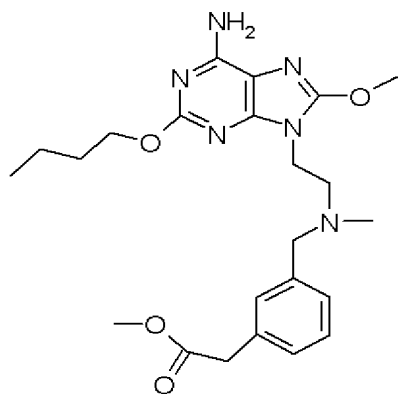


40%メチルアミン水溶液(10ml)にメチル[3-(ブロモメチル)フェニル]アセテート(3g)を加え、0.5時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出、減圧下濃縮し、残渣をエタノール(100ml)と酢酸(10ml)に溶解した。得られた溶液を10%パラジウム-炭素触媒存在下で水素雰囲気下室温で1時間攪拌した後、触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、2N

塩酸と酢酸エチルで分液操作を行い、水層を集めた。水層を炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出、乾燥した後、濃縮し、油状物質1gを得た。得られた油状物質にエタノール(5ml)中シュウ酸(467mg)を加え、無色固体の標記化合物を得た。収量 1.3g、37%。

^1H NMR δ (DMSO d_6) 7.41–7.28 (4H, m), 4.09 (2H, s), 3.71 (2H, s), 3.62 (3H, s), 2.54 (3H, s).

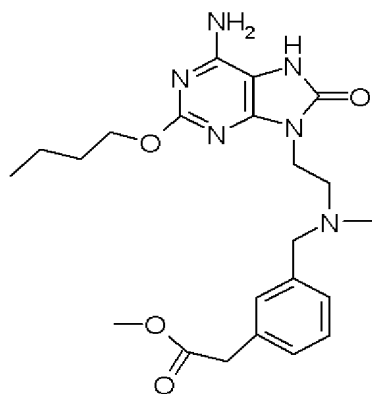
(ii) メチル(3-{[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)エチル](メチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート



工程(i)で得られた化合物(500mg)と実施例2-39工程(i)で得られた化合物(300mg)を用い、実施例2-46工程(ii)と同様にして無色固体の標記化合物を得た。収量 130mg、33%; MS APCI+ve 457 (M+H)。

^1H NMR δ (CD_3OD) 7.11–7.01 (2H, m), 6.89–6.84 (2H, m), 4.16 (2H, t), 4.06–3.99 (5H, m), 3.64 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.46 (2H, s), 2.68 (2H, t), 2.33 (3H, s), 1.68 (2H, quintet), 1.44 (2H, sextet), 0.95 (3H, t).

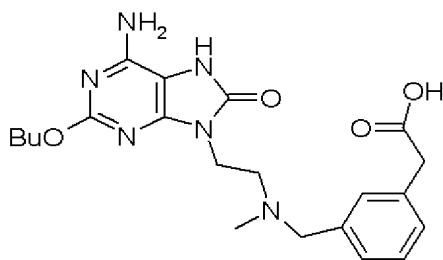
(iii) メチル(3-{[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル](メチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート



工程(ii)で得られた化合物(125mg)を用い、実施例2-41工程(iii)と同様にしてクリーム色の固体の標記化合物を得た。収量 85mg、97%; MS APCI+ve 443 (M+H)。
 ^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.84 (1H, s), 7.14 (1H, t), 7.06 (1H, d), 7.03–6.96 (2H, m), 6.39 (2H, s), 4.06 (2H, t), 3.80 (2H, t), 3.59 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.47 (2H, s), 2.63 (2H, t), 2.18 (3H, s), 1.59 (2H, quintet), 1.34 (2H, sextet), 0.89 (3H, t).

[0160] 実施例2-50

(3-{[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル](メチル)アミノ]メチル}フェニル)酢酸

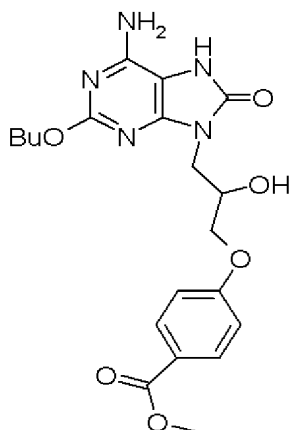


実施例2-49で得られた化合物(60mg)を用い、実施例2-12と同様にして固体の標記化合物を得た。収量 35mg、60%; mp 164–166°C; MS APCI-ve 427 (M-H)。
 ^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.90 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.06 (1H, d), 7.01–6.95 (2H, m), 6.39 (2H, s), 4.06 (2H, t), 3.80 (2H, t), 3.45 (4H, d), 2.64 (2H, t), 2.17 (3H, s), 1.59 (2H, quintet), 1.34 (2H, sextet), 0.89 (3H, t).

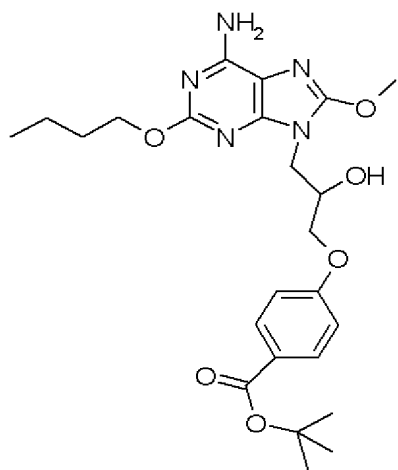
[0161] 実施例2-51

メチル 4-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)-

2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾエート

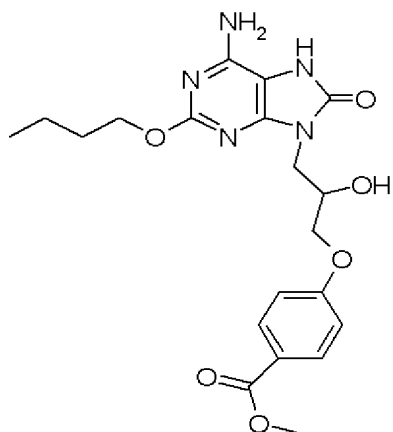


(i) tert-ブチル 4-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾエート



実施例2-1工程(v)で得られた化合物(330mg)、tert-ブチル 4-(オキシラン-2-イルメトキシ)ベンゾエート(256mg)と炭酸カリウム(365mg)の2-メチルプロパン-2-オール(2.5ml)懸濁液を50℃で24時間加熱した後、混合物を冷却し、水と酢酸エチルで分液操作を行った。有機層を乾燥、減圧下濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:イソヘキサン 8:2)により精製し、無色油状の標記化合物を得た。収量 260mg、62%;純度約80% MS APCI+ve 488(M+H)。

(ii) メチル 4-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾエート

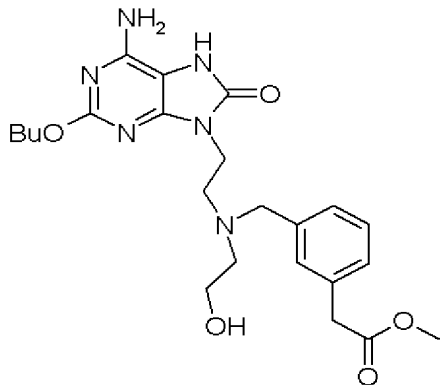


工程(i)で得られた化合物(260mg)を用い、実施例2-41工程(iii)と同様にして固体の標記化合物を得た。収量 35mg、15%; MS APCI+ve 432 (M+H)。

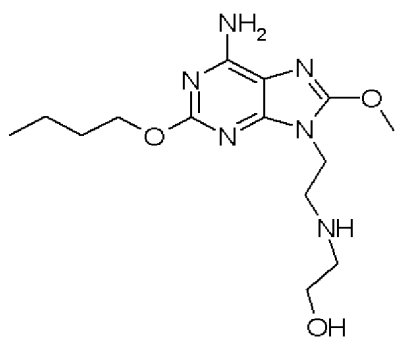
^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.88 (1H, s), 7.88 (2H, d), 6.96 (2H, d), 6.40 (2H, s), 5.39 (1H, d), 4.36–4.21 (1H, m), 4.10–3.95 (4H, m), 3.82 (1H, s), 3.81 (3H, s), 1.57 (2H, quintet), 1.34 (2H, sextet), 0.89 (3H, t).

[0162] 実施例2-52

メチル(3-{[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル](2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート



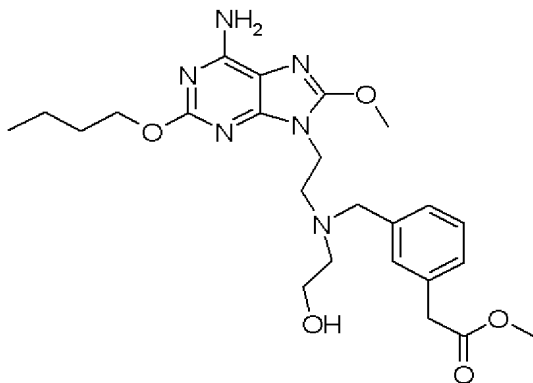
(i) 2-[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)エチル]アミノ]エタノール



アセトニトリル (5ml) 中実施例2-39工程 (i) で得られた化合物 (300mg) に2-アミノエタノール (265mg) を加え、70℃で24時間加熱した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:7N アンモニア-メタノール 95:5) により精製し、標記化合物を得た。収量 295mg、100%。

^1H NMR δ (CDCl_3) 5.20 (2H, s), 4.27 (2H, t), 4.11 (3H, s), 4.05 (2H, t), 3.60 (2H, t), 3.03 (2H, t), 2.82 (2H, t), 1.81–1.69 (2H, m), 1.49 (2H, sextet), 0.96 (3H, t).

(ii) メチル (3-[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル) エチル] (2-ヒドロキシエチル) アミノ] メチル} フェニル) アセテート

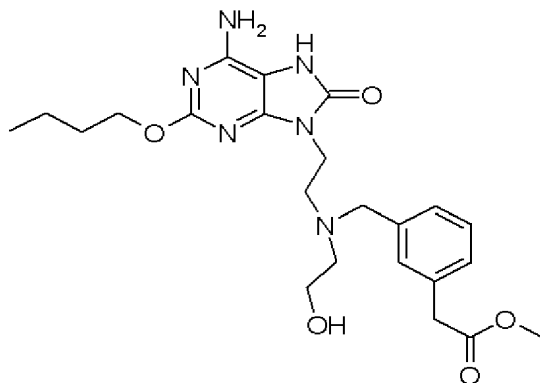


工程 (i) で得られた化合物 (270mg)、メチル [3-(ブロモメチル) フェニル] アセテート (245mg) と炭酸カリウム (140mg) のアセトニトリル (3ml) 懸濁液を5室温で24時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥、減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:7N アンモニア-メタノール 95:5) により精製し、無色固体の標記化合物を得た。収量 170mg、42%; MS APCI+ve 487 (M+H)。

^1H NMR δ (CDCl_3) 7.11–7.04 (2H, m), 6.88–6.82 (2H, m), 5.16 (2H, s), 4.24 (

2H, t), 3.98 (3H, s), 3.95 (2H, t), 3.67 (3H, s), 3.62–3.56 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.33–3.27 (1H, m), 2.84 (2H, t), 2.74 (2H, t), 1.75 (2H, quintet), 1.48 (2H, sextet), 0.96 (3H, t).

(iii) メチル (3-[[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル](2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート

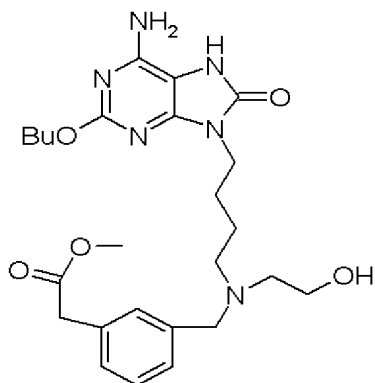


工程(ii)で得られた化合物(170mg)を用い、実施例2-41工程(iii)と同様にして無色固体の標記化合物を得た。収量 150mg、91%; MS APCI+473ve(M+H)。

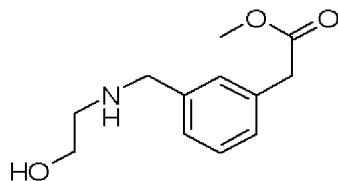
^1H NMR δ (DMSO d_6) 9.81 (1H, s), 7.09 (1H, t), 7.03–6.98 (3H, m), 6.36 (2H, s), 4.34 (1H, t), 4.05 (2H, t), 3.73 (2H, t), 3.59 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.39 (2H, q), 2.73, (2H, t), 2.54 (2H, t), 1.58 (2H, quintet), 1.35 (2H, sextet), 0.89 (3H, t).

[0163] 実施例2-53

メチル (3-[[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート



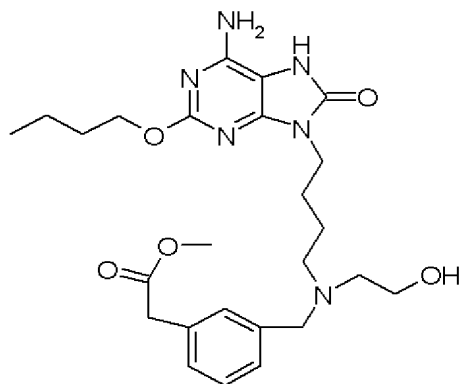
(i) メチル (3-{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ]メチル}フェニル) アセテート シュウ酸塩



2-アミノエタノール (2.5ml) を用い、実施例2-46工程 (i) と同様にして無色固体の標記化合物を得た。収量 250mg、39%。

$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 7.43–7.27 (4H, m), 4.13 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.65 (2H, t), 3.62 (3H, s), 2.94 (2H, t).

(ii) メチル (3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}フェニル) アセテート フマル酸塩

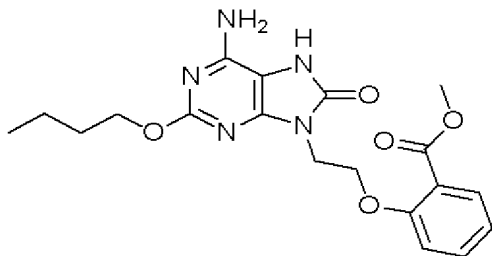


実施例2-13工程 (i) で得られた化合物 (200mg)、工程 (i) で得られた化合物 (170mg) と炭酸カリウム (300mg) のジメチルホルムアミド (5ml) 懸濁液を70℃で一晩攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール (10ml) に溶解し、4N 塩酸-ジオキサン (5ml) を加え、室温で20時間攪拌し、減圧下濃縮した後、RPHPLCにより精製し、エタノール中1当量のフマル酸を用いてフマル酸塩とし、標記化合物を得た。収量 19mg、6%; MS APCI+ 501ve (M+H)。

$^1\text{H NMR } \delta$ (DMSO d_6) 9.86 (1H, s), 7.25–7.09 (4H, m), 6.61 (2H, s), 6.39 (2H, s), 4.13 (2H, t), 3.65–3.61 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.44 (2H, t), 2.49–2.45 (2H, m), 1.63 (4H, quintet), 1.45–1.32 (4H, m), 0.90 (3H, t).

[0164] 実施例3

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine)の合成

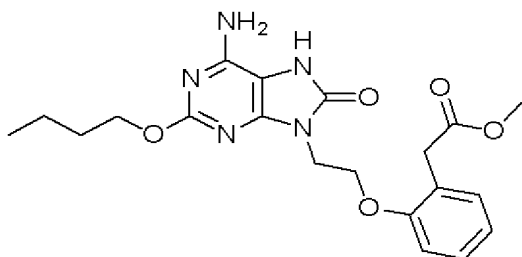


実施例1と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.91 (1H, brs), 7.55 (1H, dd, $J = 1.7, 7.6$ Hz), 7.48 (1H, dt, $J = 1.7, 8.2$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.41 (2H, brs), 4.35 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.61 (3H, s), 1.64–1.58 (2H, m), 1.42–1.37 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0165] 実施例4

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine)の合成

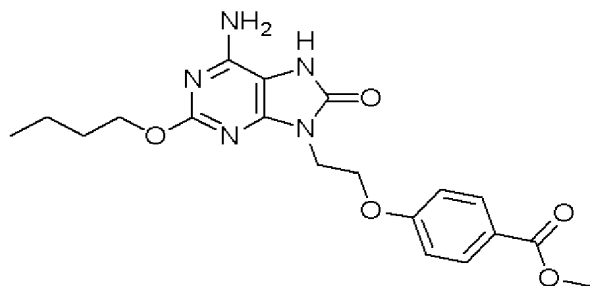


実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.89 (1H, brs), 7.19 (1H, dt, $J = 1.7, 8.1$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 1.5, 7.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.41 (2H, brs), 4.23 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.46 (3H, s), 1.65–1.61 (2H, m), 1.41–1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0166] 実施例5

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylphenoxy) ethyl]adenine)の合成

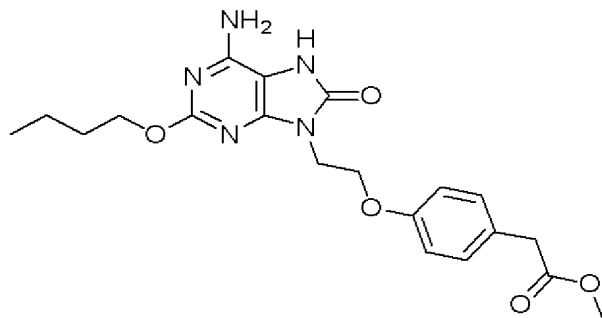


実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.78 (1H, brs), 7.87 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.43 (2H, brs), 4.37 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.08–4.02 (4H, m), 3.80 (2H, s), 1.63–1.58 (2H, m), 1.35–1.30 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0167] 実施例6

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylmethylphenoxy) ethyl]adenine)の合成



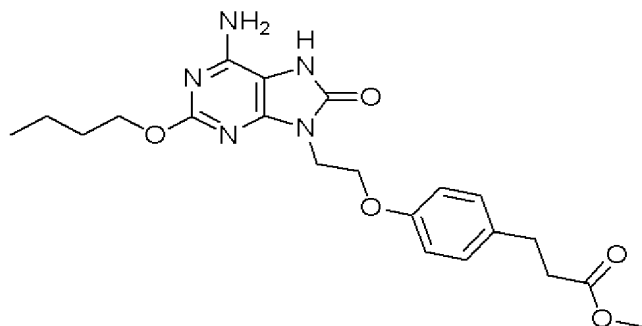
実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.90 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.42 (2H, brs), 4.24 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.58 (3H, s), 3.57 (2H, s), 1.65–1.61 (2H, m), 1.39–1.34 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0168] 実施例7

2-ブトキシ-8-オキソ-9-{2-[4-(2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ]エチル}

アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-{2-[4-(2-methoxycarbonyloethyl)phenoxy]ethyl}adenine)の合成

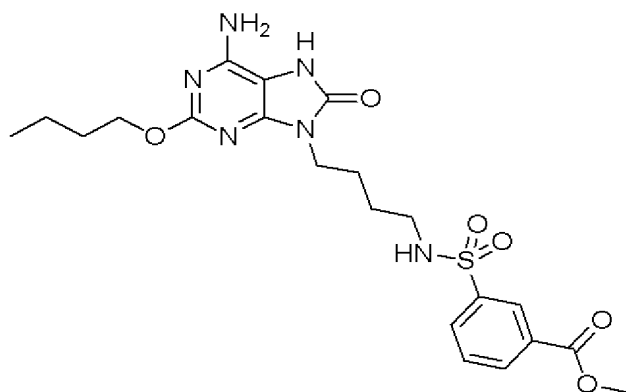


参考例16で得られた2-ブトキシ-8-ブロモ-9-{2-[4-(2-シアノエチル)フェノキシ]エチル}アデニン(948 mg, 2.1mmol)に水(20 ml)、5規定水酸化カリウム(20 ml)を加え、95℃で6時間攪拌した。濃塩酸でpH 5とした後、析出した固体を濾取し、メタノール(25 ml)、硫酸(400 μ l)を加え、90℃で4時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した固体を濾取し、白色固体として750 mg (1.7 mmol)の標記化合物を得た。収率85 %。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.90 (1H, brs), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.41 (2H, brs), 4.24 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.01 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.67 (3H, s), 2.76 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.55 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.64–1.59 (2H, m), 1.41–1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0169] 実施例8

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylbenzenesulfonamide)butyl]adenine)の合成

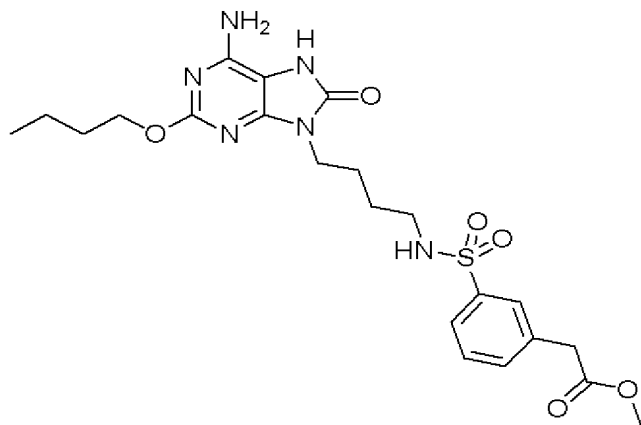


参考例22で得られた2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(2-メトキシカルボニルベンズアミド)ブチル]アデニン(64 mg, 0.13 mmol)にメタノール(10 ml)、硫酸(300 μ l)加え、85°Cで3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムにより中和し、水で希釈し、析出した固体を濾取し、白色固体として54 mg (0.11 mmol)の表記化合物を得た。収率 87 %。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.82 (1H, s), 8.30 (1H, dd, $J = 1.4, 1.7$ Hz), 8.17 (1H, ddd, $J = 1.3, 1.4, 7.9$ Hz), 8.01 (1H, ddd, $J = 1.3, 1.7, 7.9$), 7.78 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.72 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.49 (2H, brs), 4.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.77 (2H, dt, $J = 5.8, 6.6$ Hz), 1.64–1.59 (4H, m), 1.41–1.36 (2H, m), 1.33–1.28 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)。

[0170] 実施例9

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxymethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine)の合成



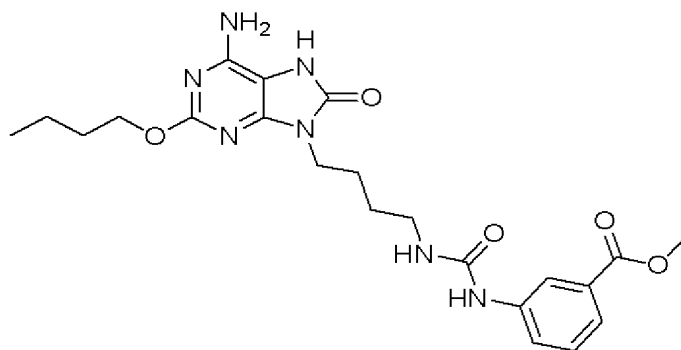
比較例9で得られた2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン(100 mg, 0.2 mmol)にメタノール(15 ml)、硫酸(200 μ l)を加え、80°Cで3時間攪拌した。アンモニア水で中和し、水を加え、析出した固体を濾取し、白色固体として89 mg (0.2 mmol)の表記化合物を得た。収率 91 %。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.82 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.66–7.64 (1H, m), 7.59 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.52–7.50 (1H, m), 6.40 (2H, brs), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz),

3.81 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.75 (2H, dt, J = 5.8, 6.6 Hz), 1.65–1.58 (4H, m), 1.40–1.34 (2H, m), 1.36–1.29 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0171] 実施例10

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine) の合成

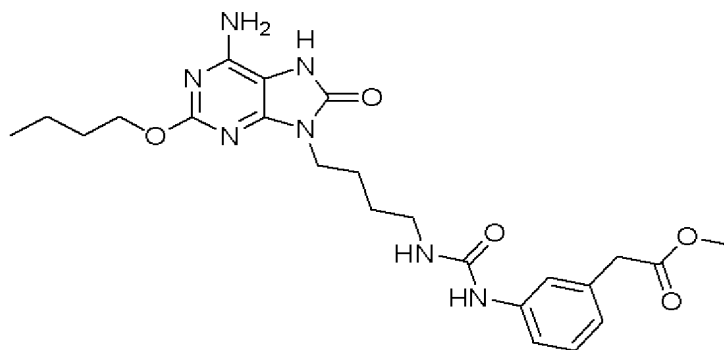


実施例8と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.85 (1H, brs), 8.67 (1H, s), 8.10 (1H, dd, J = 1.5, 2.2 Hz), 7.56 (1H, ddd, J = 1.0, 2.2, 8.2 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 1.0, 1.5, 7.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.6, 8.2 Hz), 6.40 (2H, brs), 6.17 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (3H, s), 3.67 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.10 (2H, dt, J = 5.7, 6.6 Hz), 1.69–1.63 (2H, m), 1.64–1.59 (2H, m), 1.44–1.37 (2H, m), 1.40–1.35 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0172] 実施例11

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルメチルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-methoxycarbonylmethylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine) の合成



参考例27で得られた2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン(300 mg, 0.66 mmol)のクロロホルム(7 ml)溶液に、氷冷下でトリエチルアミン(1.08 ml, 7.86 mmol)、塩化チオニル(143 μ l, 3.94 mmol)を滴下し、5 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムを加え、水で希釈し、クロロホルム(メタノール 5 %)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF 10 ml に溶解させ、シアン化ナトリウム 96 mg (2.0 mmol)を室温に加え、室温で22時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウムを加え、減圧下濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルム(メタノール 5 %)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にメタノール(5 ml)、5規定水酸化カリウム(5 ml)を加え、90℃で 6.5 時間攪拌した。濃塩酸により中和し、減圧下濃縮し、残渣にメタノール(20 ml)、濃硫酸(0.3 ml)を加え、90℃で 2時間攪拌した。放冷後、アンモニア水で中和し、析出した固体を濾取し、白色固体として140 mg (0.29 mmol) の表記化合物を得た。収率 44 %。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.85 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.5, 8.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.40 (2H, brs), 6.10 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.08 (2H, dt, J = 5.7, 6.6 Hz), 1.68–1.60 (4H, m), 1.40–1.32 (4H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0173] 実施例12

ラット脾臓細胞におけるインターフェロン誘導作用(in vitro)

CD(SD)IGSラット(雄性;8–10週齢)から脾臓を摘出し、無血清のMEM培地を用い

て 1×10^7 cells/mlの脾細胞懸濁液を調製し、96穴マイクロプレートの各ウェルに0.1 ml ずつ分注した。そして、同培地で希釈した被験化合物(0.2% DMSOを含む)を各ウェルに0.1 mlずつ添加し、5% CO_2 インキュベーター内で 37°C 、24時間培養した後、培養液を遠心分離して培養上清を得た。培養上清中のインターフェロン力価はJ. A. Armstrong, Methods in Enzymology 78, 381-7に記載のバイオアッセイを一部改良して定量した。すなわち 4×10^4 cells/ $50 \mu\text{l}$ のマウス繊維芽細胞 L929を96穴の培養プレートで7時間培養後、 $50 \mu\text{l}$ の希釈培養上清を添加し、更に17時間培養した。各ウェルの培養液を除去後、水泡性口内炎ウイルスを $100 \mu\text{l}$ ずつ添加し、ウイルス感染後44時間での細胞変性効果をニュートラルレッド染色により確認した。表30に各化合物のインターフェロン誘導活性(最小有効濃度)を示した。

表30

化合物	最小有効濃度 (nM)	化合物	最小有効濃度 (nM)
実施例1	0.3	比較例1	10
実施例2	3	比較例2	30
実施例3	1	比較例3	100
実施例4	1	比較例4	100
実施例6	10	比較例6	100
実施例8	3	比較例8	100
実施例9	3	比較例9	300
実施例10	1	比較例10	300
実施例11	10	比較例11	100

[0174] 実施例13

ヒト血漿を用いた代謝安定性試験

ヒトの新鮮血から血漿を調製し、終濃度 $1 \mu\text{M}$ の被験化合物を添加した(1% DMSOを含む)。そして、 37°C で15分間、血漿エステラーゼによる代謝反応を行った後、被験化合物を酢酸エチルで抽出し、逆相HPLCで定量した。被験化合物の代謝安定性は、代謝反応前の濃度を100%とした場合の残存率(%)で示した。結果を表31に示した。

表31

化合物	残存率 (%)
実施例2	1.4
実施例9	<1.0

[0175] 実施例14

ラット肝S9を用いた代謝安定性試験

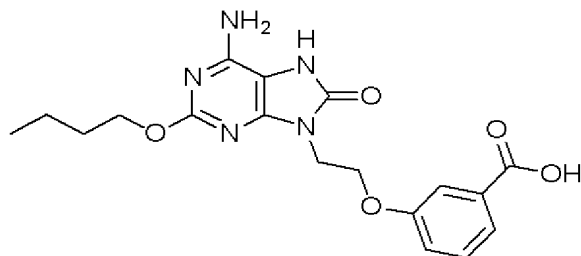
ラット肝S9を用いた反応は96ウェルプレート上でTecan社製スクリーニングロボットを用いて行った。S9溶液はラット肝S9 10mlに 250mM Kpi (ph 7.4) 20mlと脱イオン水 20mlを加えて調整し、Cofactor液をNADPH 220mgを脱イオン水40.5mlに溶解 (Final 6mM) して調整し、IS (Internal Standard) 溶液はアセトニトリル30mlに IS溶液 (1mM DMSO溶液) 300 μ lを添加 (100倍希釈) し調整した。被験化合物 (1 μ M DMSO溶液) を37°Cのインキュベーター中で溶解し、各35 μ Lずつを96wellプレートに分注 (24サンプル/プレート) した後、プレート類 (サンプルプレート、希釈用96wellプレート、反应用及び回収用の各Deep wellプレート、固相抽出プレート) と試薬類 (S9溶液、Cofactor液、IS (Internal Standard) 溶液、Stop solution、溶出用アセトニトリル) をロボットブース内の決められた位置にセットし、反応をスタートした (被験化合物の濃度1 μ M)。振とうしながら37°Cでインキュベート後、固相抽出 (同時に分析用の内部標準を添加する) し、回収された200 μ L/wellのサンプルに対し、各well 50 μ Lのアセトニトリルを添加し、FALCON Deep wellプレート2枚に100 μ L/wellずつ分注後、LC/MS分析を行い、被検物質及び内部標準のクロマトグラムを描き、ピーク面積を求めた後、内部標準法で安定性 (反応後の残存率) を算出した。結果を表32に示した。

表32

化合物	残存率 (%)
実施例1	0
実施例2	1
実施例3	0
実施例4	0
実施例5	0
実施例6	0
実施例7	0
実施例8	0
実施例9	0
実施例10	1

[0176] 比較例1

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-ヒドロキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-hydroxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine)の合成



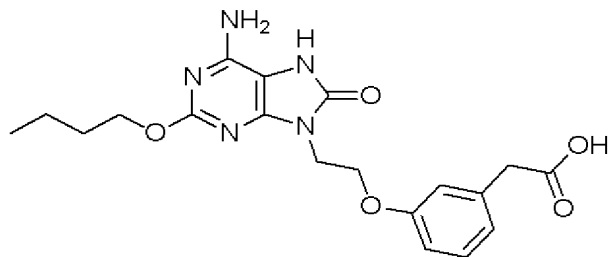
実施例1で得られた2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン(50 mg, 0.12 mmol)にメタノール(2.5 ml)、2.5規定 水酸化カリウム(5 m)を加え、85℃で4.5時間攪拌した。放冷後、水を加え濃塩酸でpH 5とした。析出した結晶を濾取し、白色固体として49 mg(0.12 mmol)の標記化合物を得た。収率 100 %。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.02 (1H, br), 10.23 (1H, brs), 7.51 (1H, dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz), 7.38–7.36 (2H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 0.8, 2.6$ Hz), 6.57 (2H, brs), 4.32 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.11–4.04 (4H, m), 1.65–1.60 (2H, m), 1.40–1.35 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0177] 比較例2

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(3-hydroxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine)

)の合成

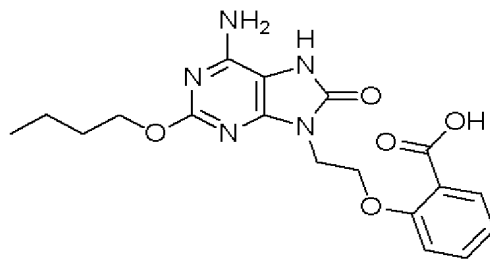


実施例2で得た2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン15 mg (0.04 mmol)から比較例1と同様の方法で、白色固体として10 mg (0.03 mmol)の標記化合物を得た。収率 70 %。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.43 (1H, br), 9.93 (1H, s), 7.22–7.20 (1H, m), 6.81–7.78 (3H, m), 6.45 (2H, br), 4.24 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.04 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.50 (2H, s), 1.65–1.60 (2H, m), 1.39–1.35 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0178] 比較例3

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine) の合成



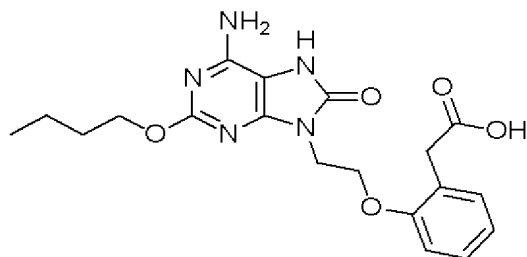
比較例1と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.46 (1H, br), 10.03 (1H, brs), 7.61 (1H, dd, $J = 1.7$, 7.6 Hz), 7.45 (1H, dt, $J = 1.7$, 8.2 Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.49 (2H, brs), 4.33 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.04 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 1.64–1.59 (2H, m), 1.39–1.34 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0179] 比較例4

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-ヒドロキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]ア

デニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(2-hydroxycarbonylmethylphenoxy) ethyl]adenine)
)の合成

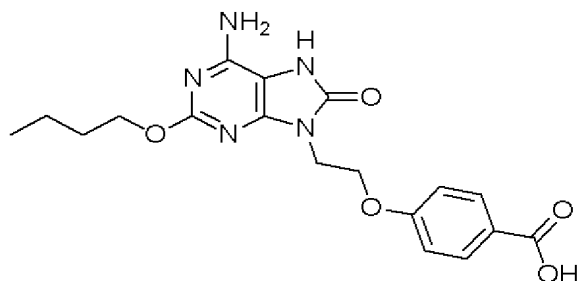


比較例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.17 (1H, br), 10.35 (1H, br), 7.16–7.14 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.58 (2H, brs), 4.21 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.02 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.40 (2H, s), 1.65–1.60 (2H, m), 1.39–1.35 (2H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0180] 比較例5

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-ヒドロキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン(
2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-hydroxycarbonylphenoxy) ethyl]adenine)の合成

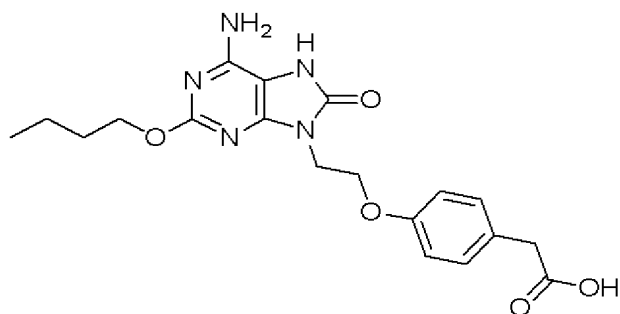


比較例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.62 (1H, br), 9.47 (1H, brs), 7.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.35 (2H, brs), 4.36 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.11–4.08 (4H, m), 1.65–1.60 (2H, m), 1.37–1.32 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0181] 比較例6

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[2-(4-methoxycarbonylmethylphenoxy) ethyl]adenine)
の合成

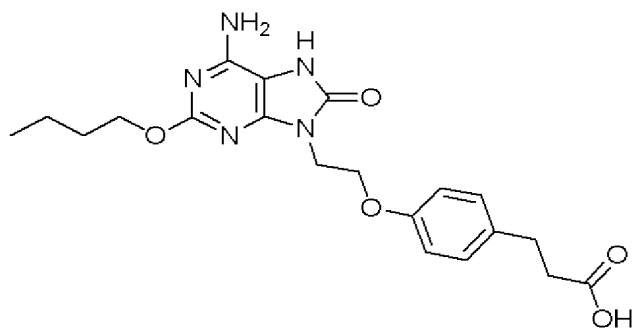


比較例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.25 (2H, br), 9.97 (1H, br), 7.12 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.44 (2H, brs), 4.24 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.45 (2H, s), 1.65–1.60 (2H, m), 1.40–1.35 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0182] 比較例7

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-[4-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)フェノキシ]エチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[2-[4-(2-hydroxycarbonylethyl)phenoxy]ethyl]adenine) の合成



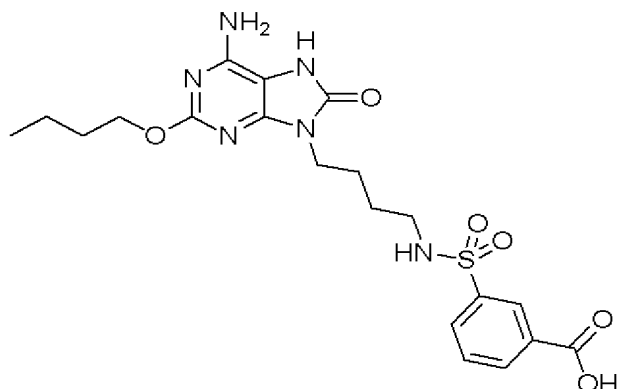
比較例1と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.12 (1H, br), 10.03 (1H, brs), 7.09 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.47 (2H, brs), 4.22 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.04 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.72 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.43 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.64–1.59 (2H, m), 1.41–1.36 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0183] 比較例8

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylbenzenesulfonamide)butyl]adenine) の合成

butyl]adenine) の合成

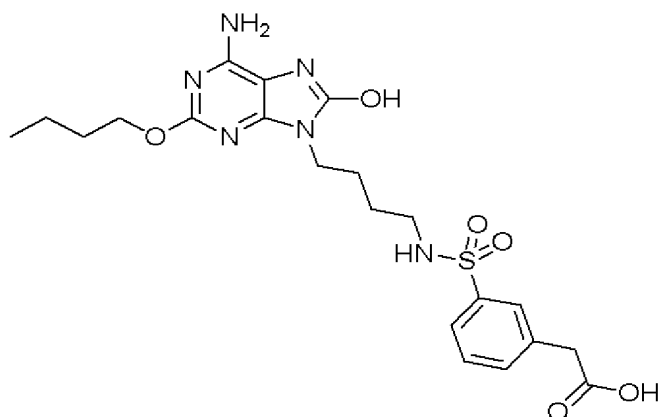


比較例1と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.59 (1H, br), 10.06 (1H, brs), 8.29 (1H, dd, $J = 1.4, 1.7$ Hz), 8.13 (1H, ddd, $J = 1.3, 1.4, 7.9$ Hz), 7.92 (1H, ddd, $J = 1.3, 1.7, 7.9$ Hz), 7.71 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.47 (2H, brs), 4.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.75 (2H, dt, $J = 5.8, 6.6$ Hz), 1.63–1.58 (4H, m), 1.38–1.32 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0184] 比較例9

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylmethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine) の合成



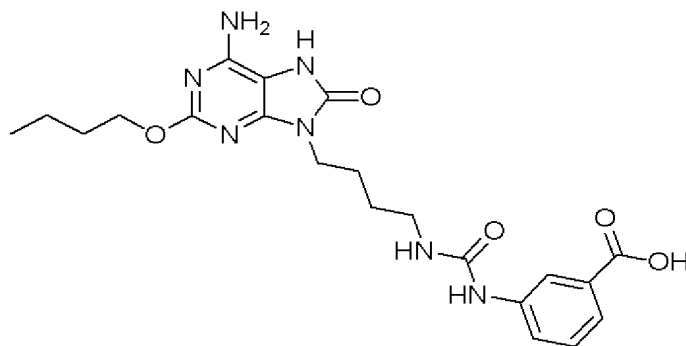
参考例25で得られた2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-シアノメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン (190 mg, 0.4 mmol) にメタノール (3 ml)、3.7 規定水酸化カリウム (3 ml) を加え、90°C で 3 時間攪拌した。1 規定塩酸で pH 5 とし、析出した固

体を濾取した。得られた固体を1 規定水酸化ナトリウムに溶解し、クロロホルムで洗浄し、水層を1 規定塩酸水でpH 5とし、析出した固体を濾取し、白色固体として145 mg (0.3 mmol)の表記化合物を得た。収率 73 %。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.48 (1H, brs), 9.98 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.64–7.62 (1H, m), 7.58 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 7.50–7.48 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.48 (2H, brs), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.69 (2H, brs), 3.59 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.75 (2H, dt, $J = 5.9, 6.6$ Hz), 1.65–1.58 (4H, m), 1.40–1.36 (2H, m), 1.35–1.29 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0185] 比較例10

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-hydroxycarbonylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine)の合成



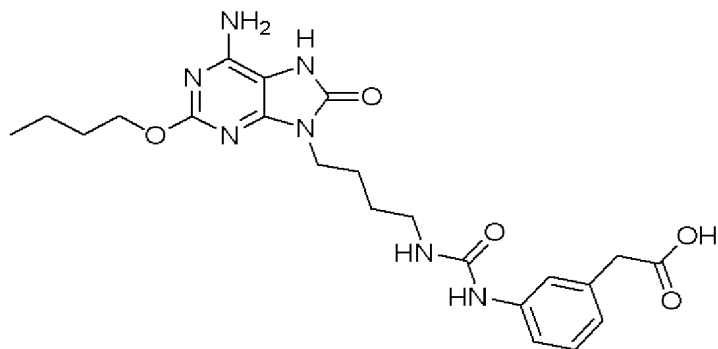
比較例1と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.82 (1H, brs), 9.86 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.01 (1H, dd, $J = 1.5, 2.2$ Hz), 7.57 (1H, ddd, $J = 1.0, 2.2, 8.2$ Hz), 7.45 (1H, ddd, $J = 1.0, 1.5, 7.6$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 7.6, 8.2$ Hz), 6.41 (2H, brs), 6.16 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.68 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.10 (2H, dt, $J = 5.7, 6.6$ Hz), 1.70–1.64 (2H, m), 1.64–1.59 (2H, m), 1.44–1.37 (2H, m), 1.39–1.33 (2H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0186] 比較例11

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン(2-Butoxy-8-oxo-9-[4-(3-

hydroxycarbonylmethylphenylaminocarbonylamino) butyl]adenine) の合成

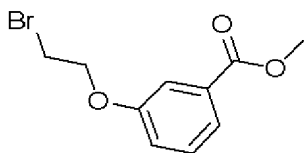


比較例1と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.29 (1H, br), 9.90 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 7.5, 8.2$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.41 (2H, brs), 6.10 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.68 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.08 (2H, dt, $J = 5.7, 6.6$ Hz), 1.68–1.59 (4H, m), 1.42–1.35 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0187] 参考例1

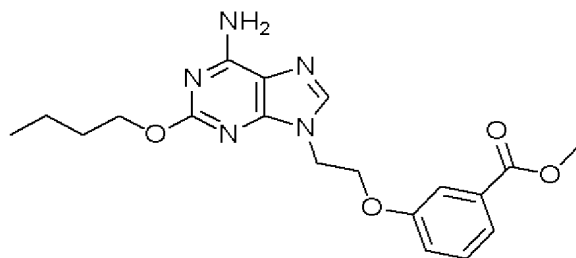
メチル 3-(2-ブロモエトキシ) ベンゾエート (Methyl 3-(2-bromoethoxy) benzoate) の合成



メチル 3-ヒドロキシベンゾエート (2.00 g, 13.1 mmol) のアセトン (50 ml) 溶液に、炭酸カリウム (3.18 g, 23.0 mmol)、1,2-ジブロモエタン (6.4 ml, 74.1 mmol) を加え、85 °C で24時間攪拌した。放冷後、減圧濃縮し、残渣に水75 mlを加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物として1.79 g (6.9 mmol) の標記化合物を得た。収率 53 %。
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.67 (1H, dt, $J = 1.5, 7.8$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 1.5, 2.6$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.15–7.13 (1H, m), 4.34 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.66 (2H, t, $J = 6.2$ Hz).

[0188] 参考例2

2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine)の合成

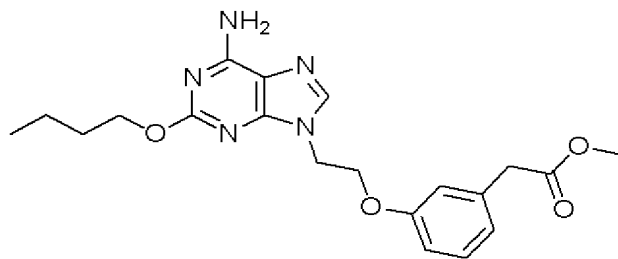


2-ブトキシアデニン(727 mg, 3.5 mmol)、炭酸カリウム(727 mg, 5.3 mmol)にDMF(35 ml)を加え 70℃で2時間攪拌した。次いで、参考例1で得られたメチル 3-(2-ブromoエトキシ)ベンゾエート(1.0 g, 3.9 mmol)のDMF溶液(2 ml)を氷冷下滴下し、3時間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加え、濃塩酸で中和後、クロロホルム(メタノール 5%)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色結晶として1.1 g (2.9 mmol)の標記化合物を得た。収率 81 %。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.83 (1H, s), 7.65 (1H, dt, $J = 1.5, 8.0$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 1.5, 2.6$ Hz), 7.31 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (1H, ddd, $J = 0.9, 2.6, 8.0$ Hz), 5.88 (2H, br), 4.53 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.33 (4H, m), 3.90 (3H, s), 1.83–1.73 (2H, m), 1.53–1.47 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0189] 参考例3

2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine)の合成



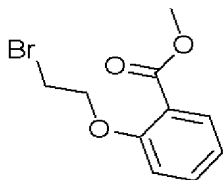
水素化リチウムアルミニウム(150 mg, 4.0 mmol)のTHF懸濁溶液(15 ml)に参考例2で得られた2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン(

540 mg, 1.4 mmol) のTHF溶液 (5 ml) を氷冷下滴下し、室温で3時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウムを加え、セライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をクロロホルム (10 ml) に溶解させ、塩化チオニル ($336 \mu\text{l}$, 4.62 mmol) を室温で滴下し、60°C で10分間攪拌した。反応混合物に1規定水酸化ナトリウムを加えた後、水で希釈し、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、淡黄色粗結晶物としてクロロメチル体 380 mg を得た。クロロメチル体 (380 mg) のDMF (10 ml) 溶液に、シアン化ナトリウム (99 mg, 2.02 mmol) を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウムを加え、減圧下濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にメタノール (7 ml)、5規定水酸化カリウム (7 ml) を加え、95°C で3.5時間攪拌した。反応液を濃塩酸で中和し、減圧濃縮した後、メタノール (20 ml)、濃硫酸 (0.3 ml) を加え、90°C で3.5時間攪拌した。放冷後、減圧濃縮し、残渣に水を加えて、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色油状物として 160 mg (0.40 mmol) の標記化合物を得た。収率 29 %。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.22 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.80–6.77 (2H, m), 5.51 (2H, brs), 4.56 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.31–4.27 (4H, m), 3.68 (3H, s), 3.58 (2H, s), 1.82–1.78 (2H, m), 1.53–1.48 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0190] 参考例4

メチル 2-(2-ブロモエトキシ)ベンゾエート (Methyl 2-(2-bromoethoxy) benzoate) の合成



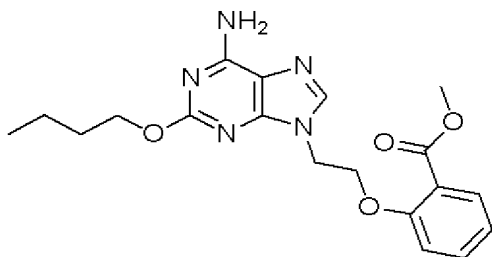
参考例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60 (1H, dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz), 7.46–7.44 (1H, m), 7.04–

7.02 (1H, m), 6.97 (1H, dt, 0.6, 8.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.90 (3H, s), 3.68 (2H, t, J = 6.5 Hz).

[0191] 参考例5

2-ブトキシ-9-[2-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-9-[2-(2-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine)の合成

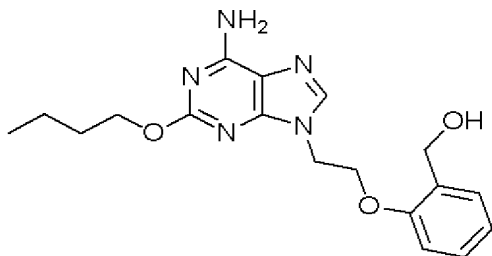


参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.01 (1H, s), 7.64 (1H, dd, J = 1.8, 7.7 Hz), 7.51–7.50 (1H, m), 7.19 (2H, brs), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.02–7.00 (1H, m), 4.47–4.42 (2H, m), 4.38–4.34 (2H, m), 4.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73 (3H, s), 1.67–1.76 (2H, m), 1.41–1.38 (2H, m), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0192] 参考例6

2-ブトキシ-9-[2-(2-ヒドロキシメチルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-9-[2-(2-hydroxymethylphenoxy)ethyl]adenine)の合成



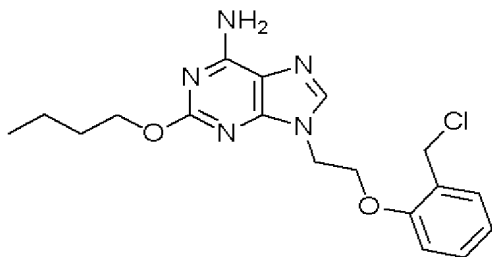
水素化リチウムアルミニウム(74 mg, 1.9 mmol)のTHF懸濁液(10 ml)に参考例5で得られた2-ブトキシ-9-[2-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン(500 mg, 1.4 mmol)のTHF溶液(2 ml)を氷冷下滴下し、室温で1時間攪拌した。1 規定水酸化ナトリウムを加え、セライト濾過し、濾液を減圧下濃縮し、白色固体として500 mg(1.4 mmol)の標記化合物を得た。収率 99 %。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.98 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18 (2H, brs),

7.15–7.13 (1H, m), 6.94–6.92 (1H, m), 6.91–6.89 (1H, m), 4.96 (1H, t, 4.9 Hz), 4.44 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.33 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.29 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.67–1.62 (2H, m), 1.41–1.37 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0193] 参考例7

2-ブトキシ-9-[2-(2-クロロメチルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-9-[2-(2-chloromethylphenoxy)ethyl]adenine)の合成

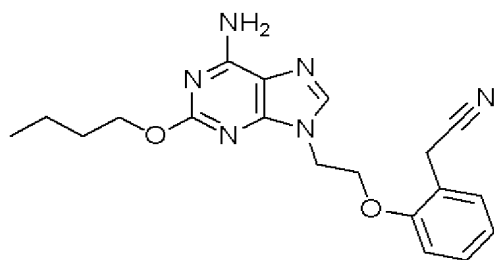


参考例6で得られた2-ブトキシ-9-[2-(2-ヒドロキシメチルフェノキシ)エチル]アデニン(500 ml, 1.4 mmol)のクロロホルム(10 ml)溶液に、塩化チオニル(510 μ l, 7.0 mmol)を室温で滴下し、60℃で1時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウムを加えた後、水で希釈し、クロロホルム(メタノール 5 %)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、淡黄色固体として529 mg(1.3 mmol)の標記化合物を得た。収率 93 %。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.07 (1H, s), 7.33–7.31 (4H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.93 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.59 (2H, s), 4.50–4.48 (2H, m), 4.38–4.36 (2H, m), 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.69–1.64 (2H, m), 1.45–1.40 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0194] 参考例8

2-ブトキシ-9-[2-(2-シアノメチルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-9-[2-(2-cyanomethylphenoxy)ethyl]adenine)の合成

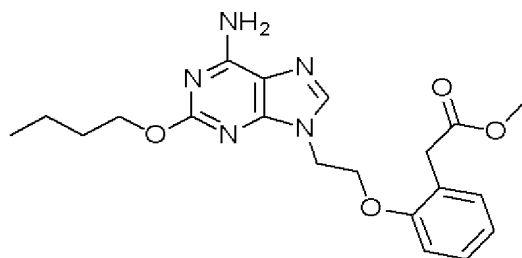


参考例7で得られた2-ブトキシ-9-[2-(2-クロロメチルフェノキシ)エチル]アデニン(529 mg, 1.3 mmol)のDMF(14 ml)に溶液に、シアン化ナトリウム(207 mg, 4.2 mmol)を室温に加え、室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウムを加え、減圧下濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルム(メタノール 5 %)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、淡黄色固体として436 mg (1.2 mmol)の標記化合物を得た。収率 84 %。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.32 (1H, s), 7.32–7.30 (2H, m), 7.20 (2H, br), 7.06 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.97 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.47 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (2H, s), 1.69–1.64 (2H, m), 1.45–1.40 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0195] 参考例9

2-ブトキシ-9-[2-(2-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-9-[2-(2-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine)の合成

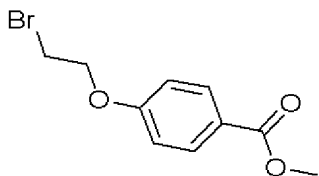


参考例8で得られた2-ブトキシ-9-[2-(2-シアノメチルフェノキシ)エチル]アデニン(436 mg, 1.2 mmol)にメタノール(12 ml)、5規定水酸化カリウム(12 ml)を加え、95℃で6.5時間攪拌した。反応液を濃塩酸で中和し、析出した固体を濾取し、メタノール(15 ml)、濃硫酸(0.3 ml)を加え、75℃で5時間攪拌した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、メタノールを留去し、析出した固体を濾取し、白色固体として384 mg (1.0 mmol)の標記化合物を得た。収率81%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (1H, s), 7.22–7.20 (3H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 1.6$, 7.4 Hz), 6.98 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.88 (1H, dt, $J = 0.8$, 7.4 Hz), 4.41 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.28 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.53 (3H, s), 3.50 (2H, s), 1.69–1.64 (2H, m), 1.42–1.37 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0196] 参考例10

メチル 4-(2-ブロモエトキシ)ベンゾエート (Methyl 4-(2-bromoethoxy)benzoate) の合成

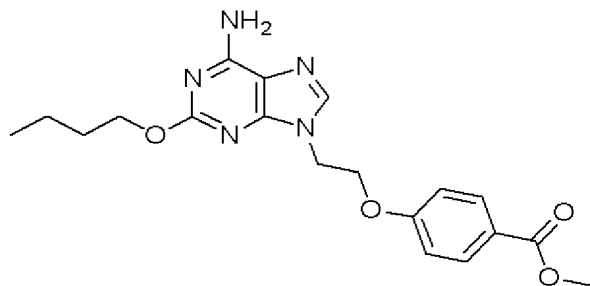


参考例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.99 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 9.0$), 4.35 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.66 (2H, t, $J = 6.2$ Hz).

[0197] 参考例11

2-ブトキシ-9-[2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(4-methoxycarbonylphenoxy)ethyl]adenine) の合成

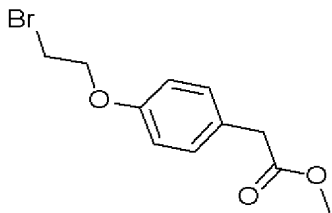


参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.27 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.84 (2H, brs), 4.54 (2H, m), 4.38–4.34 (2H, m), 4.18 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 1.67–1.76 (2H, m), 1.41–1.38 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0198] 参考例12

メチル 4-(2-ブロモエトキシ)フェニルアセテート(Methyl 4-(2-bromoethoxy)phenylacetate)の合成

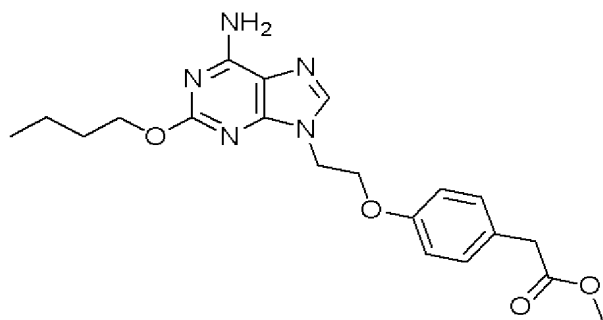


参考例1と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.21 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.30 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.65 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.59 (2H, s).

[0199] 参考例13

2-ブトキシ-9-[2-(4-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン(2-Butoxy-9-[2-(4-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]adenine)の合成

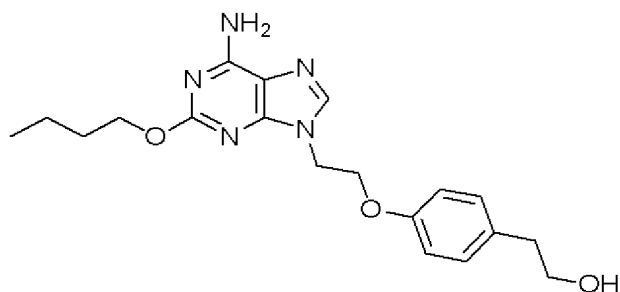


参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (1H, s), 7.18 (2H, brs), 7.14 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.42 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.32 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.58 (5H, s), 1.68–1.63 (2H, m), 1.41–1.36 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0200] 参考例14

2-ブトキシ-9-{2-[4-(2-ヒドロキシアチル)フェノキシ]エチル}アデニン(2-Butoxy-9-{2-[4-(2-hydroxyethyl)phenoxy]ethyl}adenine)の合成

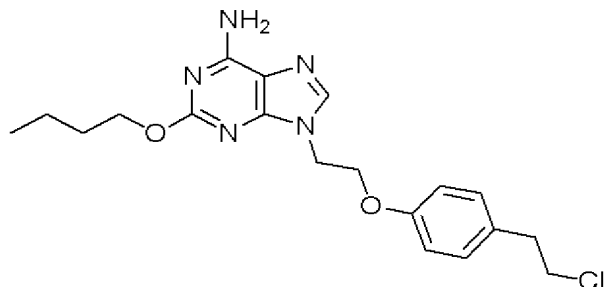


参考例6と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.95 (1H, s), 7.18 (2H, brs), 7.08 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.58 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 4.40 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.29 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.51 (2H, dt, $J = 5.3, 7.2$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.67–1.62 (2H, m), 1.40–1.35 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0201] 参考例15

2-ブトキシ-9-{2-[4-(2-クロロエチル)フェノキシ]エチル}アデニン (2-Butoxy-9-{2-[4-(2-chloroethyl)phenoxy]ethyl}adenine) の合成

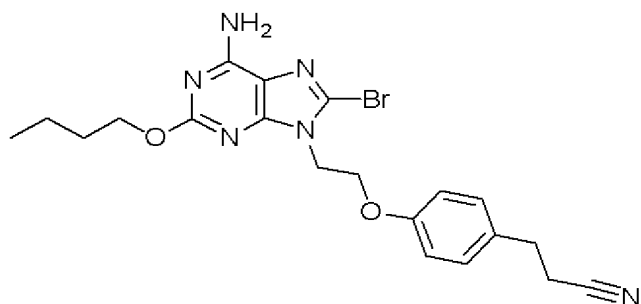


参考例7と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.05 (1H, s), 7.43 (2H, br), 7.16 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.43 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.32 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.23 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.77 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.69–1.64 (2H, m), 1.43–1.38 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0202] 参考例16

2-ブトキシ-8-ブロモ-9-{2-[4-(2-シアノエチル)フェノキシ]エチル}アデニン (2-Butoxy-8-bromo-9-{2-[4-(2-cyanoethyl)phenoxy]ethyl}adenine) の合成

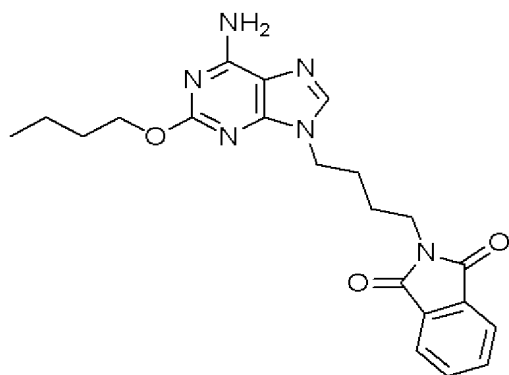


参考例15で得られた2-ブトキシ-9-{2-[4-(2-クロロエチル)フェノキシ]エチル}アデニン (985 mg, 2.6 mmol) のDMF (20 ml) 溶液に、シアン化ナトリウム (3085 mg, 7.9 mmol) を室温に加え、室温で18時間、50℃で2時間攪拌した。1規定塩酸を加え、減圧下濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルム(メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、シアノ体を得た。得られたシアノ体のクロロホルム (25 ml) に溶液に酢酸ナトリウム (653 mg, 3.6 mmol) 臭素 (180 μ l, 3.6 mmol) を氷冷下滴下し、室温で 3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム、飽和チオ硫酸ナトリウムを加え、10分間攪拌した後、反応溶液を水で希釈し、クロロホルム(メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をメタノールより再結晶し、淡黄白色固体として948 mg (2.1 mmol) の標記化合物を得た。収率 82 %。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.46 (2H, br), 4.53 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.31 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.30 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.81–1.76 (2H, m), 1.52–1.47 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0203] 参考例17

2-ブトキシ-9-(4-フタルイミドブチル)アデニン (2-Butoxy-9-(4-phthalimidobutyl)adenine) の合成

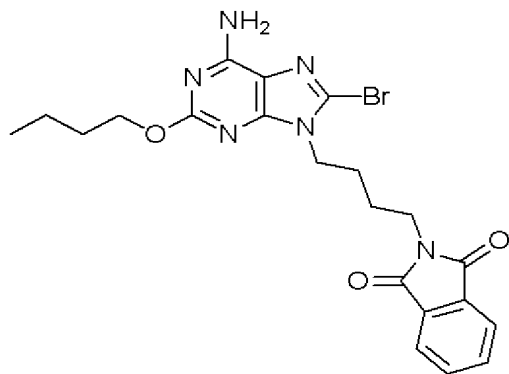


参考例2と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (1H, s), 7.85–7.84 (4H, m), 7.14 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.79–1.72 (2H, m), 1.65–1.60 (2H, m), 1.58–1.52 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0204] 参考例18

2-ブトキシ-8-ブロモ-9-(4-フタルイミドブチル)アデニン (2-Butoxy-8-bromo-9-(4-phthalimidobutyl)adenine) の合成



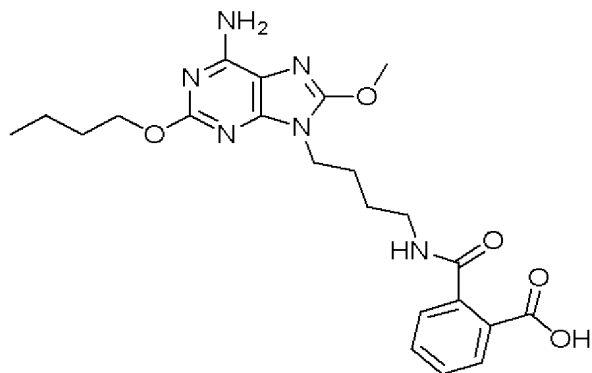
参考例17で得られた2-ブトキシ-9-(4-フタルイミドブチル)アデニン (500 mg, 1.2 mmol) のクロロホルム (13 ml) 溶液に酢酸ナトリウム (334 mg, 1.8 mmol)、臭素 (92 μ l, 1.8 mmol) を氷冷下滴下し、2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム、飽和チオ硫酸ナトリウムを加え、10分間攪拌した後、反応溶液を水で希釈し、クロロホルム (メタノール 5 %) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色固体として 575mg (1.2 mmol) の表記化合物を得た。収率 96 %。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84–7.82 (4H, m), 7.35 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$

Hz), 4.04 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.7 Hz), 1.79–1.75 (2H, m), 1.60–1.55 (2H, m), 1.37–1.32 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0205] 参考例19

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(2-ヒドロキシカルボニルベンズアミド)ブチル]アデニン(2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(2-hydroxycarbonylbenzamide) butyl]adenine)の合成

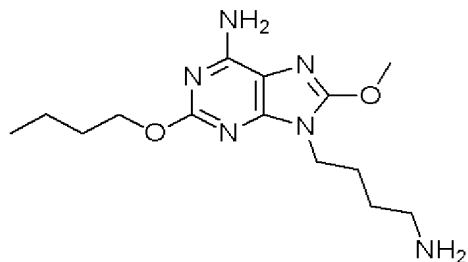


参考例18で得られた2-ブトキシ-8-ブロモ-9-(4-フタルイミドブチル)アデニン(258 mg, 0.53 mmol)にメタノール(3 ml)、3 規定水酸化カリウム(3 ml)を加え、90℃で4時間攪拌した。濃塩酸によりpH 5とした後、析出した固体を濾取し、淡黄色固体として230 mg (0.51 mmol)の表記化合物を得た。収率 95 %。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.91 (1H, brs), 8.33 (1H, brs), 7.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.50 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.80 (2H, brs), 4.15 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.05 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.23–3.17 (2H, m), 1.78–1.73 (2H, m), 1.66–1.61 (2H, m), 1.41–1.36 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0206] 参考例20

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(4-アミノブチル)アデニン(2-Butoxy-8-methoxy-9-(4-aminobutyl)adenine)の合成

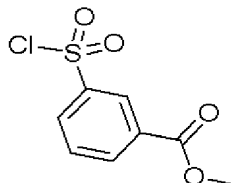


参考例19で得られた2-ブトキシ-8-メトキシ-9-{4-(2-ヒドロキシカルボニルベンズアミド)ブチル}アデニン(682 mg, 1.5 mmol)のエタノール(20 ml)溶液にヒドラジン(3 ml)を加え、90℃で4.5時間攪拌した。放冷後、濾過し、濾液を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルム(メタノール 5 %)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色固体として461 mg (1.5 mmol)の表記化合物を得た。収率 99 %。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.79 (2H, brs), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (3H, s), 3.82 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.73–1.68 (2H, m), 1.67–1.61 (4H, m), 1.43–1.39 (2H, m), 1.28–1.23 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0207] 参考例21

3-メトキシカルボニルベンゼンスルホニル クロライド(3-Methoxycarbonylbenzenesulfonyl chloride)の合成

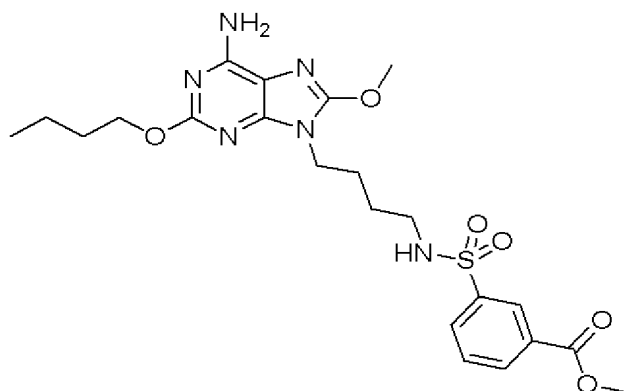


3-クロロカルボニルベンゼンスルホニル クロライド(5.0 g, 21 mmol)のTHF(100 ml)溶液に、メタノール1.7 ml(42 mmol)を加え、室温で 13時間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し、淡紫色固体として5.14 g (21 mmol)の表記化合物を得た。収率 100 %。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.70 (1H, dd, $J = 1.4, 1.9$ Hz), 8.42 (1H, dt, $J = 1.4, 7.9$ Hz), 8.22 (1H, ddd, $J = 1.2, 1.9, 7.9$ Hz), 7.74 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.00 (3H, s).

[0208] 参考例22

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(2-メトキシカルボニルベンズアミド)ブチル]アデニン(2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-methoxycarbonylbenzenesulfonamide) butyl]adenine)の合成

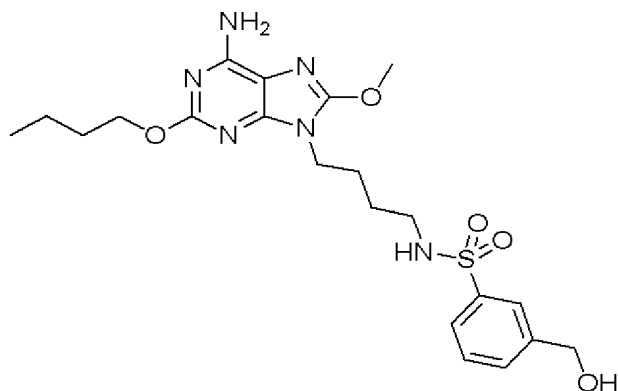


参考例20で得られた2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(4-アミノブチル)アデニン(440 mg, 1.4 mmol)のTHF(20 ml)溶液に、参考例22で得られた3-クロロカルボニルベンゼンスルホニルクロライド(502 mg, 2.1 mmol)、トリエチルアミン(312 μ l, 2.3 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。水を加え、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として724 mg(1.4 mmol)の表記化合物を得た。収率100%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.30 (1H, dd, $J = 1.4, 1.7$ Hz), 8.15 (1H, ddd, $J = 1.3, 1.4, 7.9$ Hz), 8.00 (1H, ddd, $J = 1.3, 1.7, 7.9$ Hz), 7.79 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.73 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.81 (2H, brs), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.02 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.77 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.75 (1H, dt, $J = 5.8, 6.6$ Hz), 1.65–1.60 (4H, m), 1.42–1.37 (2H, m), 1.27–1.22 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0209] 参考例23

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-ヒドロキシメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン(2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-hydroxymethylbenzenesulfonamide)butyl]adenine)の合成

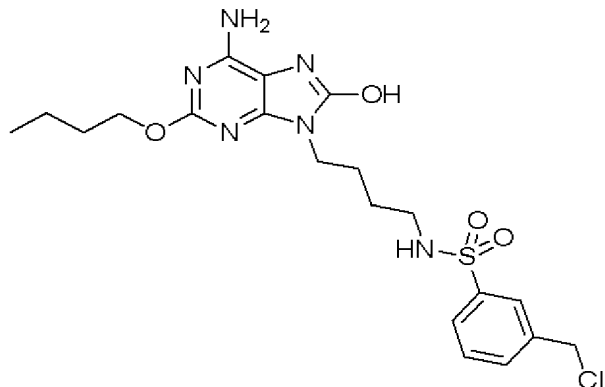


参考例6と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.74 (1H, s), 7.61–7.62 (1H, m), 7.57–7.56 (2H, m), 7.53–7.51 (2H, m), 6.78 (2H, brs), 5.41 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.02 (3H, s), 3.76 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.74 (2H, dt, $J = 5.8, 6.6$ Hz), 1.67–1.63 (4H, m), 1.40–1.36 (2H, m), 1.31–1.27 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0210] 参考例24

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-クロロメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-chloromethylbenzenesulfonamide) butyl] adenine) の合成

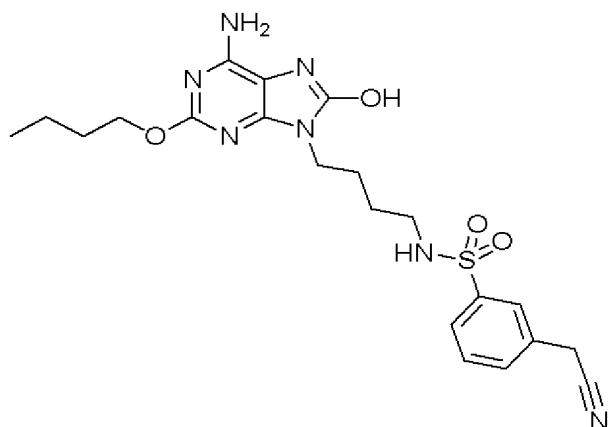


参考例7と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.36 (1H, br), 7.84 (1H, dd, $J = 1.4, 1.7$ Hz), 7.67–7.65 (2H, m), 7.57 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.01 (2H, br), 4.86 (2H, s), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.62 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.78 (2H, dt, $J = 5.8, 6.6$ Hz), 1.65–1.61 (4H, m), 1.41–1.36 (2H, m), 1.35–1.28 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0211] 参考例25

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-シアノメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-cyanomethylbenzenesulfonamide) butyl] adenine) の合成

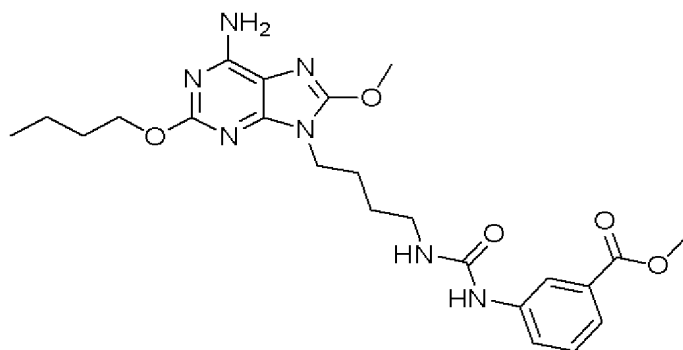


参考例8と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.83 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.72–7.70 (2H, m), 7.59–7.57 (2H, m), 6.40 (2H, br), 4.18 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.76 (2H, dt, $J = 5.8, 6.6$ Hz), 1.66–1.61 (4H, m), 1.38–1.30 (4H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0212] 参考例26

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-メトキシカルボニルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-methoxycarbonylphenylaminocarbonylamino) butyl]adenine) の合成



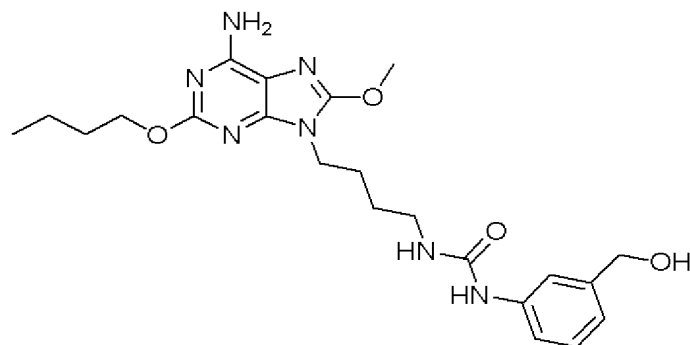
参考例20で得た2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(4-アミノブチル)アデニン (1143 mg, 3.71 mmol) のTHF (37 ml) 溶液に、3-メトキシカルボニルフェニルイソシアネート (689 mg, 3.9 mmol) を氷冷下に加え、5 分間攪拌した。析出した固体を濾取し、白色固体として1550 mg (2.4 mmol) の表記化合物を得た。収率 86 %。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.67 (1H, s), 8.10 (1H, dd, $J = 1.5, 2.2$ Hz), 7.57 (1H,

ddd, $J = 1.0, 2.2, 8.2$ Hz), 7.48 (1H, ddd, $J = 1.0, 1.5, 7.6$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 7.6, 8.2$ Hz), 7.68 (2H, brs), 6.17 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.05 (3H, s), 3.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.10 (2H, dt, $J = 5.7, 6.6$ Hz), 1.73–1.66 (2H, m), 1.66–1.59 (2H, m), 1.42–1.35 (4H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0213] 参考例27

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン(2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-hydroxymethylphenylaminocarbonylamino)butyl]adenine)の合成



参考例6と同様の方法で表記化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 7.6, 8.0$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.78 (2H, brs), 6.08 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), .11 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.41 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.05 (3H, s), 3.84 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.09 (2H, dt, $J = 5.7, 6.6$ Hz), 1.72–1.66 (2H, m), 1.67–1.60 (2H, m), 1.41–1.35 (4H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0214] 製剤の処方例

1g中、下記成分を含有するエアゾル溶液を調製する

実施例9の化合物 :0.641mg (0.06%)

エタノール :26.816mg (2.68%)

1,1,1,2-テトラフルオロエタン:972.543mg (97.25%)

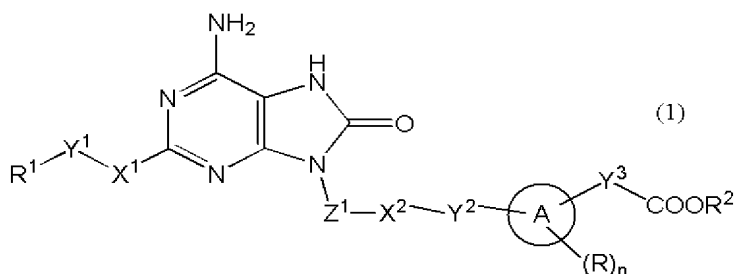
。

産業上の利用可能性

- [0215] 本発明により、喘息もしくはアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患、ヘルペス等のウイルス性疾患、又は癌等の疾患の治療剤もしくは予防剤として有用な、8-オキソアデニン化合物を提供することが可能になった。更に、本発明の化合物は、噴霧剤等として外用(局所投与)で用いる場合、インターフェロン誘導活性に基づく全身性の副反応が抑制され、かつ投与局所で強い効果を発揮する。

請求の範囲

[1] 式(1):



[式中、

環Aは、6～10員の芳香族炭素環又は5～10員の芳香族複素環を表し、Rはハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ヒドロキシアルコキシ基、ハロアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、又は環状アミノ基を表し、nは、0～2の整数を表し、nが2を表す場合、Rは同一もしくは異なってもよく、Z¹は置換もしくは無置換のアルキレン又は置換もしくは無置換のシクロアルキレンを表し、X²は酸素原子、硫黄原子、SO₂、NR⁵、CO、CONR⁵、NR⁵CO、SO₂NR⁵、NR⁵SO₂、NR⁵CONR⁶又はNR⁵CSNR⁶ (R⁵及びR⁶は独立して水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す。)を表し、Y¹、Y²及びY³は独立して単結合又はアルキレンを表し、X¹は酸素原子、硫黄原子、SO₂、NR⁴ (R⁴は水素原子又はアルキル基を表す。)、又は単結合を表し、R²は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表し、R¹は、水素原子、水酸基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す。]

で表される8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。

[2] 式(1)において、

環Aが、6～10員の芳香族炭素環、又は0～4の窒素原子、0～2の酸素原子及び0～2の硫黄原子から選択される1～4のヘテロ原子を有する5～10員の芳香族複素

環を表し、

Rがハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のヒドロキシアルキル基、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のヒドロキシアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、アミノ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基、ジ(炭素数1～6のアルキル)アミノ基、又は環状アミノ基を表し、

nが、0～2の整数を表し、nが2を表す場合、Rは同一もしくは異なっているもよく、

Z¹がそれぞれ水酸基で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキレン又は炭素数3～8のシクロアルキレンを表し、

X²が酸素原子、硫黄原子、SO₂、NR⁵、CO、CONR⁵、NR⁵CO、SO₂NR⁵、NR⁵SO₂、NR⁵CONR⁶又はNR⁵CSNR⁶(R⁵及びR⁶は独立して水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基又は炭素数3～8のシクロアルキル基を表し、当該アルキル基もしくはシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、カルボキシ基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アミノ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基、ジ(炭素数1～6のアルキル)アミノ基、環状アミノ基、カルボキシ基及び炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基から選択される)を表し、

Y¹、Y²及びY³は独立して単結合又は炭素数1～6のアルキレンを表し、

X¹は酸素原子、硫黄原子、SO₂、NR⁴(R⁴は水素原子又はアルキル基を表す。)、又は単結合を表し、

R²は、水素原子、置換もしくは無置換の炭素数1～6のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルケニル基、置換もしくは無置換の炭素数2～6のアルキニル基又は置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基を表し(当該アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基における置換基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～10のアシルオキシ基、アミノ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基、ジ(炭素数1～6のアルキル)アミノ基及び環状アミノ基から選択される)、

R¹は、水素原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、置換

もしくは無置換の炭素数6～10のアリール基、置換もしくは無置換の0～4の窒素原子、0～2の酸素原子及び0～2の硫黄原子から選択される1～4のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表し、

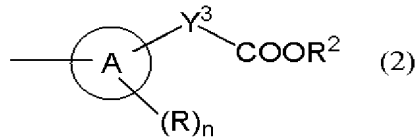
該アリール基、ヘテロアリール基及びシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、炭素数2～5のアルキルカルボニル基、アミノ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基又はジ(炭素数1～6のアルキル)アミノ基から選択され、

該環状アミノ基が、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～5のアルキルカルボニル基又は炭素数2～5のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい、1～2の窒素原子、0～1の酸素原子及び0～1の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員の飽和の環状アミノ基を表す、請求項1に記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。

- [3] 式(1)において、 X^2 が酸素原子、硫黄原子、 NR^5 、 SO_2 、 NR^5SO_2 又は NR^5CONR^6 である、請求項1又は2に記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。
- [4] 式(1)において、 Y^3 が単結合、メチレン又はエチレンである、請求項1～3のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。
- [5] 式(1)において、 Z^1 が水酸基で置換されていてもよい炭素数1～6の直鎖のアルキレンである、請求項1～4のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。
- [6] 式(1)において、 X^1 が酸素原子又は硫黄原子である、請求項1～5のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。
- [7] 式(1)において、 Y^1 が単結合又は炭素数1～6のアルキレンである、請求項1～6のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。
- [8] 式(1)において、 R^1 が水素原子、アルコキシカルボニル基、水酸基又はアルコキシ

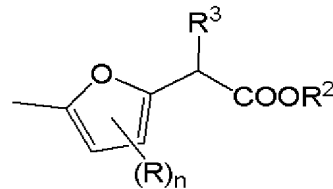
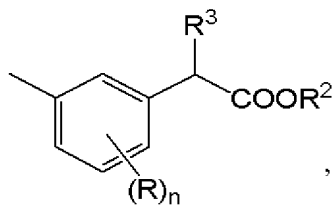
基である、請求項1〜7のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。

[9] 式(1)において、式(2)：



(環A、R、n、Y³及びR²は、式(1)における定義と同義である。)

で表される基が、以下の式(3)又は式(4)で表される基：



(式中、R、n及びR²は、式(1)における定義と同義であり、R³は水素原子又はアルキル基を表す。)

を表すことを特徴とする、請求項1〜8のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。

[10] R²がメチル基又はジアルキルアミノ基もしくは環状アミノ基で置換された炭素数2〜6のアルキル基である、請求項9に記載の8-オキソアデニン化合物、又はそれらの薬学上許容される塩。

[11] R³が水素原子である、請求項9又は10に記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩。

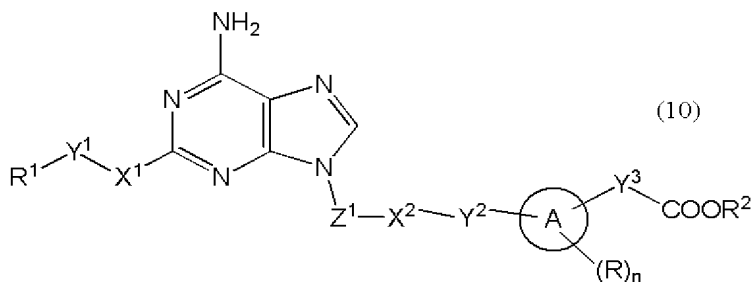
[12] 請求項1〜11のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[13] 請求項1〜11のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分とする免疫調節剤。

[14] 請求項1〜11のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分とするウイルス性疾患、癌疾患もしくはアレルギー性疾患の治

療剤又は予防剤。

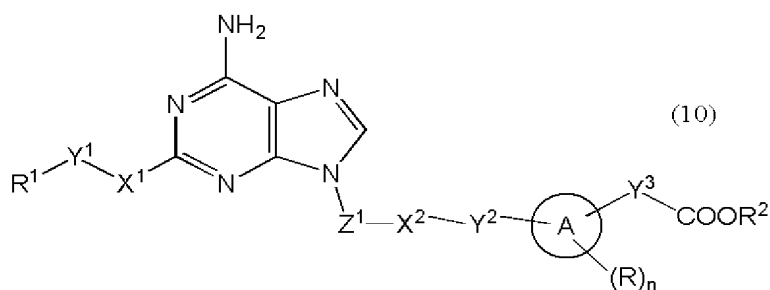
- [15] 請求項1～11のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩を有効成分とする局所投与用薬剤。
- [16] 請求項1～11のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の、医薬としての使用。
- [17] 請求項1～11のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の、免疫調節剤の製造における使用。
- [18] 請求項1～11のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の、ウイルス性疾患、癌疾患もしくはアレルギー性疾患の治療剤又は予防剤の製造における使用。
- [19] 請求項1～11のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の有効量を患者に投与することからなる、免疫を調節する方法。
- [20] 請求項1～11のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物、又はその薬学上許容される塩の有効量を患者に投与することからなる、ウイルス性疾患、癌疾患もしくはアレルギー性疾患を治療又は予防する方法。
- [21] 式(10):



(式中、環A、n、R、R¹、R²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は前記と同義である。)

で表される化合物を、臭素化した後、金属アルコキンドを反応させ、加水分解すること、あるいは臭素化した後、加水分解することの特徴とする、請求項1～11のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物の製造方法。

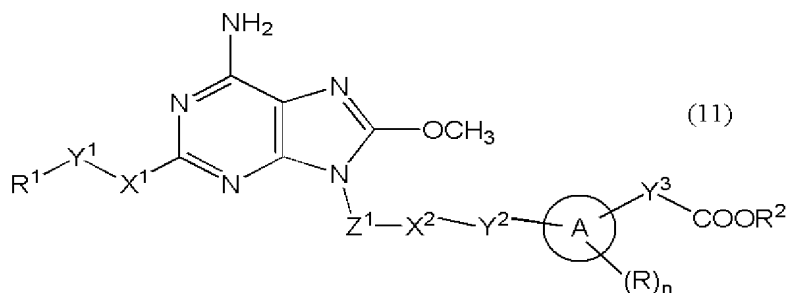
- [22] 式(10):



(式中、環A、n、R、R¹、R²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は請求項1における定義と同義である。)

で表される化合物。

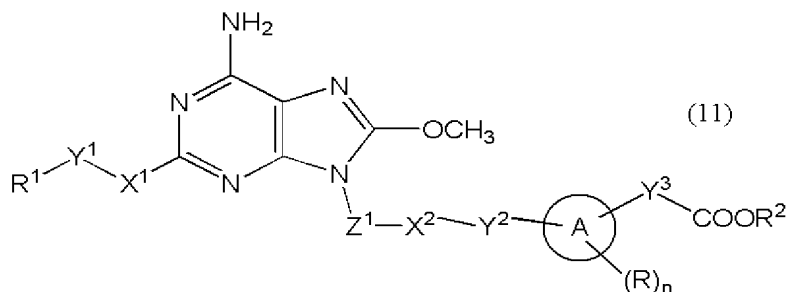
[23] 式(11):



(式中、環A、n、R、R¹、R²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は請求項1における定義と同義である。)

で表される化合物を、脱保護することを特徴とする、請求項1～11のいずれかに記載の8-オキソアデニン化合物の製造方法。

[24] 式(11):



(式中、環A、n、R、R¹、R²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³及びZ¹は請求項1における定義と同義である)

で表される化合物。

[25] 以下の化合物群から選択される化合物又はその薬学上許容される塩:

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-{2-[4-(2-メトキシカルボニルエチル)フェノキシ]エチル}アデニン、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-メトキシカルボニルメチルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン、
メチル[3-({[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
[3-({[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]酢酸、
メチル 3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}メチル)ベンゾエート、
3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}メチル)安息香酸、

メチル 4-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}メチル)ベンゾエート、
4-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}メチル)安息香酸、
メチル(3-{[[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-9H-プリン-9-イル)プロピル](2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、
メチル[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
エチル 2-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エトキシ]ベンゾエート、
3-(ジメチルアミノ)プロピル 2-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エトキシ]ベンゾエート、
メチル 3-[4-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル]アミノ}スルホニル)フェニル]プロパノエート、
3-[4-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル]アミノ}スルホニル)フェニル]プロピオン酸、
メチル(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)アセテート、
(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)酢酸、
メチル(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)アセテート、
(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)酢酸、
メチル(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](メチル)アミノ]スルホニル}フェニル)アセテート、
(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](メチル)アミノ]スルホニル}フェニル)酢酸、

メチル[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセテート、

[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]酢酸、
メチル[3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセテート、

メチル (3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル] (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ}スルホニル)フェニル)アセテート、
(3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル] (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ}スルホニル)フェニル)酢酸、

メチル[3-({[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセテート、

メチル [3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル] [(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセテート、
[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル] [(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]アミノ}スルホニル)フェニル]酢酸、

メチル 3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}スルホニル)ベンゾエート、

3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}スルホニル)安息香酸、

メチル (3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル] (3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ}メチル)フェニル)アセテート、
(3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル] (3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ}メチル)フェニル)酢酸、

メチル[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセ

テート、

[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル]アミノ}メチル)フェニル]酢酸、

メチル[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、

[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]酢酸、

メチル (3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ}メチル}フェニル)アセテート、

(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル](2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ}メチル}フェニル)酢酸、

メチル(3-{[[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル](3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ}メチル}フェニル)アセテート、

メチル[3-({[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)ブチル][2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート

、

メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]チオ}フェニル)アセテート、

(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]チオ}フェニル)酢酸、

メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]アミノ}フェニル)アセテート、

メチル(3-{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}フェニル)アセテート、

(3-{[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}フェニル)酢酸、

メチル[3-({[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル

)プロピル]アミノ}メチル)フェニル]アセテート、
([3-([3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル]アミノ}
メチル)フェニル]酢酸、
メチル(3-{[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)
)エチル](2-メトキシエチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、
(3-{[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)エチル](2-メトキ
シエチル)アミノ]メチル}フェニル)酢酸、
メチル(3-{[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)
エチル]スルホニル}フェニル)アセテート、
メチル(3-{[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)
)エチル](メチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、
(3-{[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチ
ル](メチル)アミノ]メチル}フェニル)酢酸、
メチル 4-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)-
2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾエート、
メチル(3-{[[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)
)エチル](2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、
メチル(3-{[[4-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)
)ブチル](2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}フェニル)アセテート、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-ヒドロキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン
、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]ア
デニン、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(2-ヒドロキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]ア
デニン、
2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-ヒドロキシカルボニルフェノキシ)エチル]アデニン
、

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[2-(4-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]アデニン、

2-ブトキシ-8-オキソ-9-{2-[4-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)フェノキシ]エチル}アデニン、

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン、

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルベンゼンスルホンアミド)ブチル]アデニン、

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニンおよび

2-ブトキシ-8-オキソ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニルアミノカルボニルアミノ)ブチル]アデニン。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005401

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D473/18, A61K31/522, 31/5377, A61P31/12, 35/00, 37/02, 37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D473/18, A61K31/522, 31/5377, A61P31/12, 35/00, 37/02, 37/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), Caplus (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 99/28321 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 10 June, 1999 (10.06.99), & EP 1035123 A1 & US 6329381 B1 & AU 9912602 A & KR 2001032571 A & NZ 504800 A	1-9, 11-15, 17, 18, 21-25 10
Y A	WO 02/04449 A2 (NEOTHERAPEUTICS, INC.), 17 January, 2002 (17.01.02), & US 2002/128264 A1	1-9, 11-15, 17, 18, 21-25 10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 June, 2005 (03.06.05)

Date of mailing of the international search report

21 June, 2005 (21.06.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005401

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16, 19, 20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 16, 19 and 20 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D473/18, A61K31/522, 31/5377, A61P31/12, 35/00, 37/02, 37/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D473/18, A61K31/522, 31/5377, A61P31/12, 35/00, 37/02, 37/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAplus (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	WO 99/28321 A1 (住友製薬株式会社) 1999.06.10 & EP 1035123 A1 & US 6329381 B1 & AU 9912602 A & KR 2001032571 A & NZ 504800 A	1-9, 11-15, 17, 18, 21-25 10
Y A	WO 02/04449 A2 (NEOTHERAPEUTICS, INC.) 2002.01.17 & US 2002/128264 A1	1-9, 11-15, 17, 18, 21-25 10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.06.2005

国際調査報告の発送日

21.6.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1 6 , 1 9 , 2 0 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 1 6 , 1 9 及び 2 0 に記載された発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。